



УДК 616.831+611.3.018

## Розподіл астрогліальних білків у мозку щурів за дії доксорубіцину та гумілідіду

Я.В. Бабець<sup>1</sup>, Г.О. Ушакова<sup>1</sup>, Л.М. Степченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дніпропетровський національний університет імені Олеса Гончара, Дніпропетровськ, Україна

<sup>2</sup>Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, Дніпропетровськ, Україна

Застосування доксорубіцину протягом 4 тижнів у дозі 1 мг/кг викликає розвиток кардіоміопатії у щурів, що було показано раніше. Порушення роботи серця та, як наслідок, виникнення гіпоксичного стану спричинюють ризик утворення ішемії мозку. Астроглія перша відповідає на порушення метаболізму у мозку. Досліджено рівень астроцитспецифічних білків: кальційзв'язувального білка S-100b і гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ), у моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії та дії цього цитостатика окремо або у комплексі з гумілідом. Унаслідок впливу доксорубіцину відбувається підвищення вмісту фібрилярного ГФКБ у гіпокампі щурів, імовірно через проліферацію астроцитів. Не визначено вірогідних змін рівня розчинного ГФКБ у гіпокампі за впливу доксорубіцину, при цьому в мозочку відмічено зменшення рівня рГФКБ порівняно з контрольною групою. У гіпокампі, таламусі та корі великих півкуль спостерігається збільшення концентрації S-100b на 20–26% порівняно з контрольними тваринами. Застосування доксорубіцину разом із гумілідом частково сприяє запобіганню збільшення концентрації ГФКБ та S-100b у гіпокампі щурів. У периферичній нервовій системі серцевої тканини визначено реципрокну зміну рівня S-100b та ГФКБ із високим ступенем кореляційного зв'язку за впливу доксорубіцину. У разі застосування доксорубіцину рівні білків ГФКБ та S-100b у мозку на порядок–два вищі за концентрацію цих самих білків у плазмі крові та серці, що свідчить про збереження цілісності гематоенцефалічного бар'єру за впливу досліджуваного антибіотика.

*Ключові слова:* кардіопатія; ГФКБ; S-100b; гіпокамп; мозочок; кора півкуль

## The role of astroglial proteins in the brains of rats under the influence of doxorubicin and Humilid

Y.V. Babets<sup>1</sup>, G.A. Ushakova<sup>1</sup>, L.M. Stepchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oles' Honchar Dnipropetrovsk National University, Dnipropetrovsk, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipropetrovsk State Agrarian-Economics University, Dnipropetrovsk, Ukraine

Doxorubicin causes toxic side effects which result in profound changes in various organs including the heart muscle, which leads to the development of cardiomyopathy, with further complications, as our earlier studies have shown. But there are complications in treatment by anthracycline chemotherapy. The reduction of toxicity of cytotoxic drugs without reduction of their antitumor action remains an important medical challenge. The S-100b and glial fibrillar acid protein (GFAP) are the key astroglial proteins which are widely used as biomarkers for neurotraumas and strokes. Thus the purpose of our work was to study the GFAP and S-100b levels under the experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy and the effect of the cytostatic separately or combined with Humilid. The level of studied proteins was measured by ELISA using monospecific antibodies against GFAP and S-100b (Sigma, USA), secondary anti-IgG labeled with horseradish peroxidase (Sigma, USA) and GFAP and S-100b standards (Sigma, USA). The study was conducted on white Wistar male rats weighing 210 ± 50 g, which were divided into 3 groups with 8 animals in each: 1 – control, rats received saline i/p, 2 – doxorubicin 1 mg/kg i/p once weekly during 4 weeks, 3 – doxorubicin by the same scheme plus 0.01% solution of Humilid during 4 weeks. Under impact of doxorubicin an increase of fibrillar GFAP content in the rats' hippocampus was shown, which may have occurred as a result of the proliferation of astrocytes.

Дніпропетровський національний університет імені Олеса Гончара, пр. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49010, Україна  
Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72 Gagarina ave., Dnipropetrovsk, 49010, Ukraine  
Tel.: +38-097-789-66-43. E-mail: kristalxx@yandex.ru

Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, вул. Ворошилова, 25, Дніпропетровськ 49600, Україна  
Dnipropetrovsk State Agrarian-Economics University, 25 Voroshilova str., Dnipropetrovsk, 49600, Ukraine

An increase of concentration of S-100b to 20–26% compared with the control animals was also detected in the hippocampus, thalamus and the cerebral cortex of the studied animals. Concomitant administration of doxorubicin with Humilid partially prevented the increase in concentration of GFAP and S-100b in the rats' hippocampus. The reciprocal change in the level of S-100b and GFAP in the peripheral nervous system of the heart tissue was defined with a high degree of correlation under impact of doxorubicin. Accordingly, we have proposed the hypothesis that the increase in of the filament GFAP in the hippocampus may occur due to the development of the ischemic state under the impact of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Humilid with doxorubicin prevented changes in the researched astroglial proteins of the heart muscle and brain parts of rats.

*Keywords:* cardiomyopathy; GFAP; S-100b; hippocampus; cerebellum; cortex

## Вступ

Антрациклінові антибіотики – одні з найефективніших препаратів у лікуванні пухлин різної етіології, зокрема мозку (Gupta et al., 2014; Inoue et al., 2014). Однак застосування доксорубіцину спричинює розвиток побічних токсичних ефектів, які викликають глибокі зміни у різних органах, у тому числі серцевому м'язі, та зумовлюють розвиток кардіоміопатії з подальшими ускладненнями, що показано в наших дослідженнях раніше (Gordienko et al., 2012; Babets et al., 2013, 2015). Порушення роботи серця та, як наслідок, виникнення гіпоксичного стану сприяють ризику утворення ішемії мозку.

Астрогліальні клітини відіграють ключову роль у захисті мозку, підтриманні гомеостазу мозку як активні учасники нейронного метаболізму, синаптичної пластичності та нейропротекції (Colangelo et al., 2014). Астроглія характеризується присутністю унікального структурного білка – гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) та регуляторного кальційзв'язувального білка S-100b, які широко використовуються як біомаркери пошкодження мозку від різних чинників і прогнозу перебігу хвороби, у тому числі ішемії (Yardan et al., 2011; Yang et al., 2015).

ГФКБ – основний білок проміжних філаментів астроцитів, відповідальний за цитоскелетну структуру цих клітин, підтримує їх механічну міцність, а також впливає на архітектоніку сусідніх нейронів, бере участь у формуванні та функціональній спроможності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) (Yang et al., 2015).

Патогенез багатьох хвороб пов'язаний із порушенням рівноваги внутрішньоклітинного кальцію. Зв'язування кальцію з S-100b індукує конформаційні зміни протеїну, що дозволяє гідрофобним залишкам взаємодіяти з іншими білками. S-100b міститься в цитоплазмі та ядрі астроцитів, регулює структуру цитоскелета та проліферацію. Хоча S-100b присутній головним чином в астрогліальних і шваннових клітинах, він також знайдений в адипоцитах, хондроцитах, лімфоцитах, клітинах кісткового мозку, а також у меланоцитах (Yardan et al., 2011).

Дія доксорубіцину та розвиток гіпоксичного стану супроводжуються активацією окисного стресу та посиленням вільнорадикальних процесів, а також зміною обміну вуглеводів, білків та ліпідів. Нині розглядають різні протоколи застосування антиоксидантів різної природи як допоміжних речовин для зменшення токсичних ефектів антрациклінів (Distefano, 2009; Inoue et al., 2014).

Гумілід – біологічно активна речовина, розроблена співробітниками проблемної лабораторії з гумінових речовин ім. Л.А. Христової Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету (Pagonik, 2015). Незважаючи на велику кількість досліджень, пов'язаних із визначенням лікувально-профілактичних ефектів гуміліду у тварин, дані щодо впливу цього препарату на

розподіл нейроспецифічних білків на фоні дії доксорубіцину досі відсутні.

Мета дослідження – оцінити рівень астрогліальних білків ГФКБ та S-100b у плазмі крові, екстракті з серця та головного мозку за умов експериментальної моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії у щурів та ефекту цього цитостатика разом із речовиною гумінової природи.

## Матеріал і методи досліджень

**Тварини.** Дослідження проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар вагою  $210 \pm 50$  г. Тварин поділено на три групи по 8 особин у кожній. Тварин утримували у виварії ДЗ «Дніпропетровська медична академія» у стандартних умовах із вільним споживанням води та їжі протягом усього експериментального періоду. Всі експериментальні протоколи поводження з тваринами схвалені місцевим етичним комітетом (Дніпропетровськ, Україна).

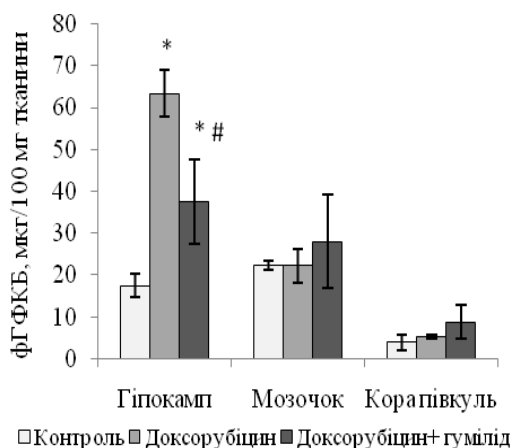
**Модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності.** До першої групи увійшли контрольні тварини, які отримували ін'єкції фізіологічного розчину. У другій групі щурам вводили внутрішньочеревинно доксорубіцин у дозі 1 мг/кг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів. Третя група отримувала доксорубіцин за такою самою схемою, як і друга, а також водний розчин гуміліду (0,01%, ТУУ 15.7-00493675-004 2009) у питній воді протягом усього експерименту. Після закінчення п'ятого тижня експерименту всіх тварин декапітували з використанням тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг згідно з вимогами Міжнародної конвенції з правил гуманного поводження з дослідними тваринами.

**Імуноферментний аналіз.** Із тканин мозку та серцевого м'яза виділили цитозольну та філаментну фракції білків. Спочатку тканину гомогенізували у співвідношенні 1 : 10 у буфері (Трис-НСІ – 25 мМ; ЕДТО – 1 мМ; дигітотреїтол – 0,01%; суміш протеазних інгібіторів – 2 мМ; рН 7,4), після чого центрифугували за 20 000 g 60 хв, супернатант відокремили для подальшого аналізу. Осад використали для отримання філаментної фракції білків за допомогою 4 М сечовини у відповідному буфері. Рівень S-100b або ГФКБ вимірювали імуноферментним аналізом із використанням моноспецифічних антитіл проти S-100b або ГФКБ (Sigma, США), вторинних анти-IgG мічених пероксидазою хрому (Sigma, США). Субстратом для пероксидази слугував розчин ортофенілєндифосфату та  $H_2O_2$  (Sigma, США). Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного ридера Antos 2010 (Фінляндія) за 492 нм.

**Статистичну обробку результатів** проводили, застосовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Вірогідними вважали відмінності за  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Цілісність цитоскелета гліальних клітин, їх структуру та механічну міцність, а також пітримку сусідніх нейронів і гематоенцефалічного бар'єру забезпечує гліальний фібрилярний кислий білок (Yang et al., 2015). У даному дослідженні показано, що в контрольних умовах рівень філаментного ГФКБ (фГФКБ) коливався від  $5,2 \pm 0,5$  до  $63,4 \pm 5,5$  мкг/100 мг тканини залежно від відділу мозку. За дії доксорубіцину протягом місяця у гіпокампі визначено збільшення концентрації фГФКБ на 236%,  $P < 0,003$  порівняно з контролем (рис. 1).

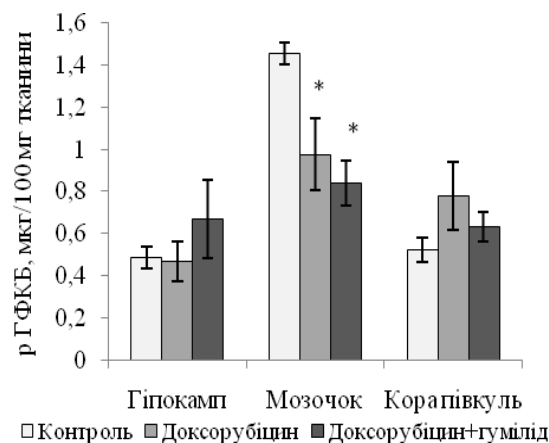


**Рис. 1. Концентрація фГФКБ у гіпокампі, мозочку та корі великих півкуль щурів у контрольних умовах, за впливу доксорубіцину протягом чотирьох тижнів (1 мг/кг тіла один раз на тиждень) та спільного застосування доксорубіцину та гуміліді (0,01% у питній воді протягом чотирьох тижнів):**  
n = 8, \* –  $P < 0,05$  відносно контрольної групи

Застосування доксорубіцину та гуміліді наближає рівень фГФКБ до рівня контрольної групи на 147% і становить  $37,6 \pm 10,0$  мкг/100 мг тканини. Літературні дані показують, що дія доксорубіцину на пухлинні клітини гліобластоми 101/8 щурів супроводжується зниженням рівня ГФКБ (Wohlfart et al., 2011). У нашому дослідженні виявлено, що рівень фГФКБ у гіпокампі здорових щурів підвищується за доксорубіцинової токсикації. Отримані результати дають підставу припускати, що один із механізмів підвищення адаптації нервової тканини до доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності реалізується за участю цитоскелетних структур гліальних клітин. Пластичність цитоскелета астроцитів – один з адаптивно-компенсаторних механізмів функціонування клітинного мікрооточення нейронів у разі пошкодження ЦНС. Підвищення концентрації філаментного ГФКБ астроглії, що належить до найстабільніших компонентів цитоскелета в нормі, за умов відповіді на токсичну дію доксорубіцину може бути тільки одним із багатьох етапів адаптації до доксорубіцин-індукованої інтоксикації (Frias, 2013). Отже, в нашому дослідженні встановлено, що за дії доксорубіцину протягом місяця синаптична пластичність у гіпокампі зберігається у межах значень контрольної групи. З іншого боку, зареєстровано перебудову цитоскелета астроцитів (збільшення рівня філаментного ГФКБ) у відповідь на токсичну дію доксорубіцину для захисту

гематоенцефалічного бар'єру та нейронів. Значно менша концентрація ГФКБ міститься у розчинній фракції, де ГФКБ презентований у водорозчинній низькомолекулярній формі, що надалі використовується для формування полімера – філаментного ГФКБ, або є продуктом деструкції філаментної мережі цитоскелета астроцитів (Li et al., 2006).

У нашому експерименті не визначено вірогідних змін рівня розчинного ГФКБ у гіпокампі за впливу доксорубіцину протягом чотирьох тижнів, при цьому у мозочку спостерігалася зменшення рівня рГФКБ (на 33%,  $P < 0,05$  порівняно з контролем, рис. 2).



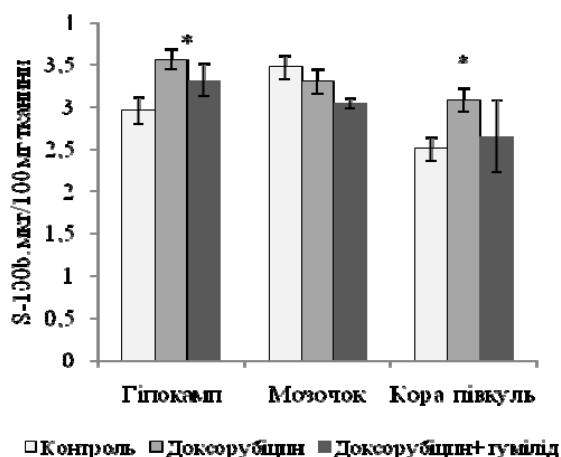
**Рис. 2. Концентрація рГФКБ у гіпокампі, мозочку та корі великих півкуль щурів у контрольних умовах, за впливу доксорубіцину протягом чотирьох тижнів (1 мг/кг тіла один раз на тиждень), та спільного застосування доксорубіцину та гуміліді (0,01% у питній воді протягом чотирьох тижнів):**  
n = 8, \* –  $P < 0,05$  відносно контрольної групи

У корі великих півкуль спостерігалася тенденція до збільшення рівня рГФКБ (на 49%,  $P < 0,19$ ) за дії доксорубіцину, але не в усіх тварин. Нещодавно показано, що на першому етапі розвитку запалення активовані астроцити втрачають експресію ГФКБ та інших генів (Gabel et al., 2016). Не виключено, що на фоні розвитку доксорубіцин-індукованої кардіопатії, зниження трофіки мозку, згодом можуть виникати локальні місця запалення, де на початковій стадії може відбуватися активація астроцитів і, відповідно, зниження розчинної форми ГФКБ саме у мозочку, де знижена функція гематоенцефалічного бар'єру.

Застосування доксорубіцину разом із гумілідом не запобігало зменшенню рГФКБ і, вірогідно, не відрізнялось від значень групи, що отримувала тільки доксорубіцин.

Стан ГФКБ модулюється ендогенно за допомогою кальційзалежного зв'язування з EF-рецептором S-100b. S-100b сприяє розбиранню проміжних філаментів за рахунок гальмування фосфорилування ГФКБ (Yang et al., 2015). Отримані концентрації S-100b складаються як із концентрації цитозольної його форми, так і з концентрації експресованих астроглією позаклітинних молекул S-100b. Експресія S-100b може підвищуватись у випадку астрогліозу, після мозкового інсульту, що ставить під загрозу цілісність тканини мозку, або під час хронічних запальних станів мозку (Sorgi, 2013). Також є дані, що S-100b бере участь у регулюванні взаємодії компонентів

нейронів і глії (Sorci et al., 2010). У нашому дослідженні визначено, що у гіпокампі та корі великих півкуль спостерігається збільшення концентрації S-100b (від 20–26%,  $P < 0,05$ , рис. 3) за умов розвитку доксорубіцин-індукованої кардіопатії, що може свідчити про декілька процесів, які, можливо, відбуваються одночасно: активацію проліферації астроцитів, збільшення експресії S-100b за рахунок збільшення концентрації вільного  $Ca^{2+}$ , що характерне для ішемічного стану (Skrebickiy et al., 2012) та узгоджується із загальними принципами підвищення S-100b за умов нейродегенерації (Mao et al., 2012).



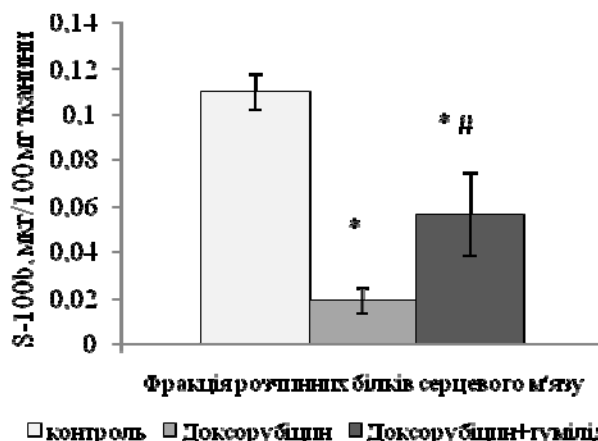
**Рис. 3.** Концентрація рівня S-100b у гіпокампі, мозочку та корі великих півкуль щурів у контрольних умовах, за впливу доксорубіцину протягом чотирьох тижнів (1 мг/кг тіла один раз на тиждень) та спільного застосування доксорубіцину та гуміліду:  $n = 8$ , \* –  $P < 0,05$  відносно контрольної групи

У даному дослідженні визначено, що дія гуміліду зумовила наближення рівня S-100b до рівня контрольної групи у гіпокампі та корі великих півкуль. За літературними даними, підвищений рівень S-100b частіше за все пов'язаний із патологічною травмою або клінічною тяжкістю різних розладів, що впливають на центральну нервову систему (Yardan et al., 2011), при цьому рівень цього білка змінюється у рази. В нашому дослідженні підвищення S-100b було значно меншим, скоріше за все зумовлене астрогліальною пластичністю, а застосування доксорубіцину разом із гумілідом запобігало змінам рівня цього білка у мозку щурів за дії застосованого антрацикліну.

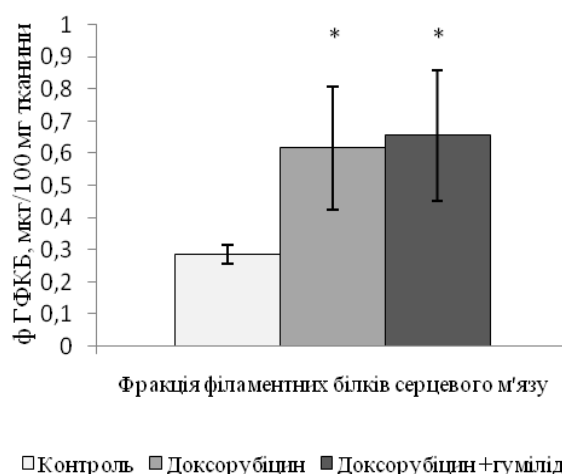
Як доповнення до переліку важливих функцій кальційзв'язувального білка S-100b треба зазначити, що цей білок залучається також до регуляції формування серцево-судинної системи та вважається біохімічним маркером ушкодження цієї системи після шунтування та дилатаційної кардіоміопатії, після інфаркту міокарда (Faa et al., 2012), травм серця та головного мозку (Tsoporis et al., 2010). S-100b запропонований як маркер негативного прогнозу у пацієнтів із вадами серця для виявлення ризику розвитку гіпоксіє-ішемічної енцефалопатії (Faa et al., 2012).

За даними літератури, вплив доксорубіцину у дозі 2 мкМ/л на кардіоміцити підвищує експресію S-100b, що було показано на культурах кардіоміоцитів, зростання

якого автори пов'язують із підвищенням апоптозу цих клітин (Yao-hui et al., 2013). У нашому дослідженні хоча і спостерігається розвиток кардіоміопатії за дії доксорубіцину у дозі 1 мг/кг, однак не порушується гомеостаз нейроспецифічних білків у плазмі крові, про що свідчать слідові кількості S-100b, ГФКБ у плазмі крові. Аналіз концентрації S-100b у плазмі крові щурів та відповідних фракціях розчинних білків серцевого м'яза показав, що рівень даного білка ( $0,01 \pm 0,001$  мкг/мл у плазмі та  $0,11 \pm 0,008$  мкг/100 мг тканини – у серці) був на порядок–два нижчим за концентрацію S-100b у мозку. Це – основа для ствердження, що цілісність ГЕБ у цілому не була порушена за місячної дії доксорубіцину. І все ж безпосередньо у серці спостерігали зменшення вмісту S-100b (на 83%,  $P < 0,05$ , рис. 4) та підвищення філаментного ГФКБ (на 206%,  $P < 0,05$ ) за дії доксорубіцину (рис. 5).



**Рис. 4.** Концентрація рівня S-100b у фракції розчинних білків серцевого м'яза в контрольних умовах, за впливу доксорубіцину протягом чотирьох тижнів (1 мг/кг тіла один раз на тиждень) та спільного застосування доксорубіцину та гуміліду:  $n = 8$ , \* –  $P < 0,05$  відносно контрольної групи, # –  $P < 0,05$  відносно групи, яка отримувала тільки доксорубіцин



**Рис. 5.** Концентрація рівня ГФКБ у фракції філаментних білків серцевого м'яза у контрольних умовах, за впливу доксорубіцину протягом чотирьох тижнів (1 мг/кг тіла один раз на тиждень) та спільного застосування доксорубіцину та гуміліду:  $n = 8$ , \* –  $P < 0,05$  відносно контрольної групи

Спираючись на властивості визначених білків, відмічені рівні S-100b та філаментного ГФКБ у серці, можна припустити активну участь S-100b у регуляції полімеризації ГФКБ, тобто формування її філаментної форми (Ziegler et al., 1998).

Застосування доксорубіцину та гуміліду дещо наблизило рівень S-100b до значень контрольної групи, однак не в повному обсязі. Проте за дії доксорубіцину та гуміліду визначено запобігання підвищенню рівня ГФКБ, який залишався на рівні значень групи, що отримувала тільки доксорубіцин.

Порушення роботи серця спричинює розвиток гіпоксії в мозку, за якої відбувається втрата АТФ, порушення аеробного метаболізму глюкози, розлад роботи плазматичних мембран нейронів, активація фосфоліпази, що викликає ліполіз, вивільнення арахідонової кислоти, глутамату та інших токсичних нейротрансмітерів, що збільшують внутрішньоклітинний кальцій та спричинюють порушення роботи нервових клітин мозку (Skrebickiy et al., 2012). Захисна реакція астроглії в мозку стимулюється опосередковано, скоріше за все за рахунок продукування окисних продуктів метаболізму доксорубіцину та прозапальних цитокінів під час розвитку кардіопатії, індукованої цим цитостатиком, і потраплянням їх перш за все в астроцити, що формують ГЕБ. Гіпокамп – структура мозку, яка, за літературними даними, найбільше піддається ушкодженню за дефіциту надходження кисню. Раніше підтверджено розвиток астрогліозу у СА1 області гіпокампа за умов ішемії (Kovalenko et al., 2011; Rajkowska et al., 2013). Відповідно ми запропонували гіпотезу, що підвищення філаментної форми ГФКБ у гіпокампі за дії доксорубіцину може відбуватися через розвиток ішемічного стану за рахунок доксорубіцин-індукованої кардіопатії. Застосування гуміліду на фоні дії доксорубіцину запобігає розвитку виражених токсичних наслідків від цього антибіотика та суттєвих змін дослідних астрогліальних білків у фракції розчинних білків серцевого м'язу та головному мозку щурів.

## Висновки

Розвиток доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії у щурів супроводжується змінами розподілу астроцитспецифічних білків у ЦНС та ПНС. За впливу доксорубіцину підвищується вміст фібрилярного ГФКБ у гіпокампі щурів, що може відбуватись внаслідок проліферації астроцитів або їх пластичності. Спільне застосування доксорубіцину разом із гумілідом частково сприяє запобіганню інтоксикаційним наслідкам у мозку та серці щурів.

## Бібліографічні посилання

- Babets, Y.V., Ushakova, G.A., 2013. Toksychni efekty ta biokhimichnyj kontrol' nasoidkiv antracyklinovoi' terapii' [Toxic effects and biochemical control of consequence anthracycline therapy]. Archives of Clinical and Experimental Medicine 22(1), 242–248 (in Ukrainian).
- Babets, Y.V., Ushakova, G.A., Shevtsova, A.I., 2015. Rozpodil astrocytspecyficnyh bilkiv pry dii' doksorubicynu na shhuriv [Distribution of astrocyte and specific proteins under doxorubicin effect on rats]. Medical and Clinical Chemistry 17(1), 36–41 (in Ukrainian).
- Colangelo, A.M., Alberghina, L., Papa, M., 2014. Astroglialosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. Neurosci. Lett. 565, 59–64.
- Distefano, G., 2009. Molecular pathogenetic mechanisms and new therapeutic perspectives in anthracycline-induced cardiomyopathy. Ital. J. Pediatr. 35(1), 1–8.
- Faa, A., Senes, G., Locci, A., Pampaloni, P., Pais, M.E., Piras, B., d'Aloja, E., Faa, G., 2012. S100B protein expression in the heart of deceased individuals by overdose: A new forensic marker? Clinics 67(7), 821–826.
- Frias, C.P., Wierenga, C.J., 2013. Activity-dependent adaptations in inhibitory axons. Front. Cell Neurosci. 7, 1–16.
- Gabel, S., Koncina, E., Dorban, G., Heurtaux, T., Birck, C., Glaab, E., Michelucci, A., Heuschling, P., Grandbarbe, L., 2016. Inflammation promotes a conversion of astrocytes into neural progenitor cells via NF- $\kappa$ B activation. Mol. Neurobiol. 53(8), 5041–5055.
- Gordienko, Y.A., Baklanova, Y.V., Kovalenko, M.V., Stepchenko, L.M., Shevtsova, A.I., Ushakova, G.A., 2012. Zminy fiziologichnyh ta biokhimichnyh pokaznykiv u shhuriv z doksorubicyn-indukovanoju kardiomiopatiyeju na tli zastosuvannya preparativ z antyoksydantnoju dijeju [Changes of physiological and biochemical parameters in rats with doxorubicin-induced cardiopathy under influence of substances with antioxidant action]. Anim. Biol. 14, 74–79 (in Ukrainian).
- Gupta, R, Mala, T.A., Mathur, P., 2014. Stage 4S bilateral adrenal neuroblastoma in a newborn. APSP J. Case Rep. 5(1), 9–11.
- Han, Y., Pan, H., Mao, J., Zhou, Y., Zhang, Y., Wang, H., Bao, Y., Zhao, L., Liu, L., Zhang, G., 2013. Expression and role of S100B on the injury of cardiomyocytes induced by doxorubicin. Journal of Jiangsu University 23(3), 216–220.
- Inoue, S., Setoyama, Y., Odaka, A., 2014. Doxorubicin treatment induces tumor cell death followed by immunomodulation in a murine neuroblastoma model. Exp. Ther. Med. 7(3), 703–708.
- Kovalenko, T.N., Ushakova, G.A., Osadchenko, I., Skibo, G.G., Pierzynowski, S.G., 2011. The neuroprotective effect of 2-oxoglutarate in the experimental ischemia of hippocampus. J. Physiol. Pharmacol. 62(2), 239–246.
- Li, H., Guo, Y., Teng, J., Ding, M., Yu, A.C., Chen, J., 2006. 14-3-3gamma affects dynamics and integrity of glial filaments by binding to phosphorylated GFAP. J. Cell Sci. 119, 4452–4461.
- Mao, X., Schwend, T., Conrad, G.W., 2012. Expression and localization of neural cell adhesion molecule and polysialic acid during chick corneal development. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 53(3), 1234–1243.
- Paronik, V., Stepchenko, L., Diachenko, L., Lievykh, A., Shevtsova, A., 2015. Vplyv korvitynu ta gumilidu na stan oksydantno-antyoksydantnoi' systemy shhuriv na foni vvedennja adrenalinu [Influence of corvitin and humilid on the oxidant-antioxidant system in rats after injectoin of adrenalin]. Anim. Biol. 17(4), 109–114 (in Ukrainian).
- Rajkowska, G., Stockmeiera, C.A., 2013. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. Curr. Drug Targets 14(11), 1225–1236.
- Skrebickiy, V.G., Shtark, M.B., 2012. Fundamental'nyye osnovyy plastychnosti nervnoj tkany [The fundamentals of neuronal plasticity]. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 9, 39–44 (in Russian).
- 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 cardiovascular psychiatry. Neurology 2010, Pii 656481.
- Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., 2013. S100B protein in tissue development, repair and regeneration. World J. Biol. Chem. 4(1), 1–12.

- Tsoporis, J.N. Mohammadzadeh, F., Parker, T.G., 2010. Intracellular and extracellular effects of S100B in the cardiovascular response to disease. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 10, 6073–6079.
- Wohlfart, S., Khalansky, A.S., Gelperina, S., Maksimenko, O., Bernreuther, C., Glatzel, M., Kreuter, J., 2011. Efficient chemotherapy of rat glioblastoma using doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles with different stabilizers. *PLoS One* 6(5), e19121.
- Yang, Z., Wang, K.W., 2015. Glial fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 38(6), 364–374.
- Yardan, T., Erenler, A.K., Baydin, A., Aydin, K., Cokluk, C., 2011. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *J. Pak. Med. Assoc.* 61(3), 276–281.
- Ziegler, D.R., Innocente, C.E., Leal, R.B., Rodnight, R., Gonçalves, C.A., 1998. The S100B protein inhibits phosphorylation of GFAP and vimentin in a cytoskeletal fraction from immature rat hippocampus. *Neurochem. Res.* 23(10), 1259–1263.

*Надійшла до редколегії 29.09.2016*