

Т-ЛИМФОЦИТЫ, МАКРОФАГИ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА У МЫШЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С КУПРИЗОНОВОЙ МОДЕЛЬЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА

А.Е. Родниченко, И.Ф. Лабунец

Лаборатория экспериментального моделирования, ГУ "Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины", Киев

Цель работы - исследовать особенности влияния мелатонина на изменения Т-лимфоцитов, клеток микроглии/макрофагов в головном мозге, уровня тимулина в крови мышей разного возраста, получавших нейротоксин купризон.

Материалы и методы. Мыши линии 129/Sv в возрасте 3-5 мес и 15-17 мес получали с пищей нейротоксин купризон, ежедневно в течение 3 недель. С 8-го дня купризоновой диеты мышам ежедневно вводили мелатонин, в 1800, из расчета 1 мг/кг.

Результаты. Установлено, что в головном мозге молодых и стареющих мышей растет число CD3+Т-лимфоцитов и Mac-1+-клеток, уровень тимулина в крови. Введение мелатонина мышам обеих возрастных групп восстанавливает число CD3+Т-лимфоцитов и Mac-1+-клеток в головном мозге, что наблюдается на фоне существенного повышения в крови уровня тимулина (особенно у молодых мышей).

Выводы. Мелатонин может быть перспективным средством в лечении рассеянного склероза как в молодом, так и стареющем организме. Эффект гормона более выражен у молодых животных.

Ключевые слова: нейротоксин купризон, возраст, мелатонин, Т-лимфоциты и клетки микроглии/макрофаги головного мозга, тимулин, рассеянный склероз.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65). С.109-113.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.167

E-mail:arodnichenko@ukr.net

Т-ЛИМФОЦИТЫ, МАКРОФАГИ ГОЛОВНОГО МОЗГУ, ФУНКЦИОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА У МИШЕЙ РІЗНОГО ВІКУ З КУПРИЗОНОВОЮ МОДЕЛЮ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА ЇХ ЗМІНИ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ

А.Е. Родниченко, І.Ф. Лабунец

Мета роботи - дослідити особливості впливу мелатоніну на зміни Т-лімфоцитів, клітин мікроглії/макрофагів в головному мозку, рівня тимуліну в крові мишей різного віку, які отримували нейротоксин купризон.

Матеріали та методи. Миші лінії 129/Sv віком 3-5 міс та 15-17 міс отримували з їжею нейротоксин купризон, щоденно протягом 3 тижнів. З 8-ї доби купризонової дієти мишам щоденно вводили мелатонін, о 1800, із розрахунку 1 мг/кг.

Результати. Встановлено, що в головному мозку молодих та старіючих мишей зростає кількість CD3+Т-лімфоцитів та Mac-1+-клітин, та рівень тимуліну в крові. Введення мелатоніну мишам обох вікових груп відновлює кількість CD3+Т-лімфоцитів та Mac-1+-клітин в головному мозку, що спостерігається на тлі істотного підвищення в крові рівня тимуліну (особливо у молодих мишей).

Висновки. Мелатонін може бути перспективним засобом у лікуванні розсіяного склерозу як у молодому, так і старіючому організмі. Ефект гормону більш виразний у молодих тварин.

Ключові слова: нейротоксин купризон, вік, мелатонін, Т-лімфоцити та клітини мікроглії/макрофаги головного мозку, тимулін, розсіяний склероз.

Клінічна та експериментальна патология Т.17, №3 (65). С.109-113.

BRAIN T-LYMPHOCYTES, MACROPHAGES AND THYMUS FUNCTIONING IN MICE OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH SCLEROSIS CUPRIZONE MODEL AND THEIR CHANGES AFTER MELATONIN ADMINISTRATION

A.E. Rodnichenko, I.F. Labunets

The aim of our work was to investigate the melatonin effect on brain T-lymphocytes and microglia/macrophages as well as blood thymulin level in the mice of different age groups treated with neurotoxin cuprizone.

Methods. The 129/Sv 3-5- and 15-17-month old mice were treated with neurotoxin cuprizone daily for 3 weeks. From the 8th day of cuprizone treatment the melatonin was

Key words: neurotoxin cuprizone, age, melatonin, brain T-lymphocytes and microglia / macrophage cells, thymulin, multiple sclerosis.

injected daily, at 06:00 pm in doze 1 mg/kg.

Results. *An increase in the number of CD3⁺-cells and Mac-1⁺-cells and the blood thymulin level in the brain of young and aging mice has been found. Melatonin treatment restores the number of CD3⁺-cells and Mac-1⁺-cells in the brain of mice of both age groups that was associated with significant increase in the blood thymulin level (especially in young mice).*

Conclusions. *Melatonin can be a promising pat agent in the treatment of multiple sclerosis, both in young and aging organisms. The effect of the hormone is more pronounced in young animals.*

Введение

Рассеянный склероз - одно из наиболее распространенных демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), которое встречается преимущественно у молодых людей и проявляется нарушением двигательной активности, памяти, эмоций, интеллекта, вегетативными расстройствами [1]. В последнее время заболевание все чаще встречается в возрасте старше 45 лет, что определяет актуальность изучения возрастного аспекта его патогенеза и разработки на этой основе усовершенствованных методов терапии.

Известно, что нейровоспаление - важный фактор повреждений олигодендроцитов и нейронов при демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваниях [2]. При этом активированные клетки микроглии/макрофаги головного мозга продуцируют свободные радикалы, активные формы кислорода и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон γ (ИФН- γ)). Источником провоспалительных цитокинов также могут быть инфилтрирующие головной мозг Т-лимфоциты. Установлено, что дифференцировка и активность последних регулируется гормонами тимуса, в частности высокоактивным тимулином [3]. В эксперименте на модели нейровоспаления показан противовоспалительный эффект этого тимического гормона [4].

С возрастом наблюдается активация клеток микроглии/макрофагов и повышение числа Т-лимфоцитов в головном мозге, а также снижается уровень тимулина в крови [5, 6]. Такие изменения могут отразиться на эффективности восстановления нейрогенеза после действия повреждающих агентов и реакции нервных клеток на регуляторные влияния [7].

Гормон эпифиза мелатонин проявляет широкий спектр биологической активности, выступая в качестве антиоксиданта, регулятора биоритмов функций организма, в том числе центрального и периферического звеньев иммунной системы [5, 8]. Показан нейропротекторный эффект введения мелатонина у молодых мышей с экспериментальной моделью рассеянного склероза [9, 10]. При старении и развитии рассеянного склероза продукция эпифизом мелатонина снижается [5, 11].

Цель работы

Исследовать особенности влияния мелатонина на изменения Т-лимфоцитов, клеток микроглии/макрофагов в головном мозге, уровня тимулина в крови мышей разного возраста, получавших нейротоксин купризон.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводили на мышах-самках линии 129/Sv (генотип Н-2b) в возрасте 3-5 мес (n=24) и 15-17 мес (n=24) разводки вивария ГУ "Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины". Мыши находились в стандартных условиях вивария при фиксированном световом режиме 12:12. Биологический материал получали в утренние часы под эфирным наркозом путем декапитации животных. Все работы проводили с соблюдением "Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и другой научной целью" (Страсбург, 1986) и закона Украины "Про захист тварин від жорстокого поводження" (от 21.02.2006).

В работе использовали экспериментальную токсическую модель рассеянного склероза, индуцированную у мышей нейротоксином купризоном [бис(циклогексанон)-оксалдигидразон] ("Sigma", США). Купризон - это медный хелатор, избирательно повреждающий митохондрии зрелых олигодендроцитов, вызывает таким образом их апоптоз [12, 13]. Купризон-индуцированная модель рассеянного склероза у животных имеет общие черты с разновидностью этого заболевания у человека, связанного с первичной олигодендропатией [13].

Купризон давали мышам возрастных групп 3-5 мес (молодые) и 15-17 мес (стареющие) из расчета 0,2 % от суточного корма, ежедневно, в течение трех недель [7]. Мелатонин ("Sigma", США) вводили с 8-го дня приема купризона, ежедневно в 1800, внутривентриально, из расчета 1 мг/кг, до завершения эксперимента. Контрольные группы молодых и стареющих мышей получали купризон и инъекции 0,9 % раствора хлорида натрия по аналогичной схеме. Исследования проводили через 21 день после начала приема нейротоксина. В исследование также были включены интактные мыши обеих возрастных групп, находящиеся на обычном рационе вивария.

При фенотипировании клеток головного мозга использовали моноклональные антитела (1:50) к CD3 (Т-клетки) и CD11b (Mac-1-клетки), конъюгированные с флюорохромами ("Becton Dickinson", США). Измерения проводили на лазерном проточном цитофлюориметре-сортере BD FACSAria ("Becton Dickinson", США) с помощью программы BD FACS Diva 6.1.

Функциональное состояние тимуса оценивали по уровню тимулина (log₂ титра) в сыворотке крови [5]. Метод основан на восстановлении тимулином чувствительности спонтанных розеткообразующих клеток селезенки молодых тимэктомированных мышей к аза-

тиоприну ("Sigma", США).

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0, Copyright© StatSoft. Статистический анализ результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между исследованными показателями считали статистически достоверным при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что количество CD3⁺- и Mac-1⁺-клеток в головном мозге мышей обеих возрастных групп с купризоновой диетой выше ($p < 0,05$), чем у интактных мышей (рисунок 1, 2). Количество выше указанных типов клеток уменьшается после инъекций мелатонина до значений интактных мышей в обеих возрастных группах.

Установлено, что у мышей обеих возрастных групп,

получавших купризон вместе с мелатонином, уровень в крови тимулина выше, чем в соответствующих возрастных группах интактных мышей и у молодых получивших только купризон ($p < 0,05$) (таблица).

Итак, прием купризона приводит к повышению количества CD3⁺- и Mac-1⁺-клеток в головном мозге молодых и стареющих мышей. Введение мелатонина способствует нормализации количества CD3⁺- и Mac-1⁺-клеток в головном мозге и повышает уровень тимулина в крови как молодых, так и стареющих мышей. Эффект мелатонина на функцию тимуса более выражен у молодых опытных мышей.

Рядом авторов установлено, что у молодых животных с экспериментальной патологией нервной системы, в том числе рассеянным склерозом, защитное действие мелатонина на структуру и функциональное состояние нервных клеток связано с его антиоксидант-

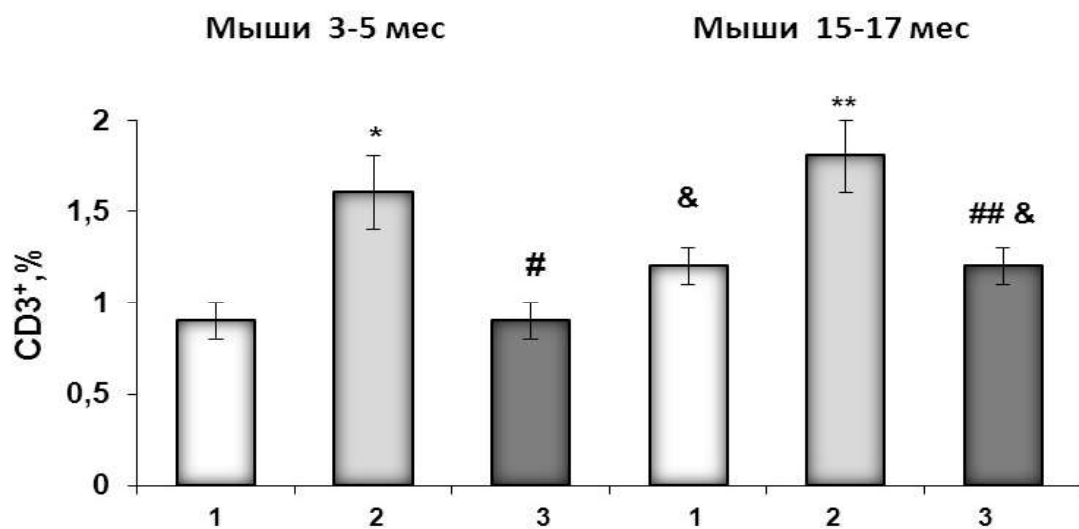


Рисунок 1. Количество CD3⁺- клеток в головном мозге мышей разного возраста. 1- интактные мыши, 2- мыши, получавших купризон с введением 0,9% NaCl, 3- мыши, получавших купризон с введением мелатонина, M±m;

* - $p=0,01$ и ** - $p=0,02$ к интактным; # - $p=0,01$ и ## - $p=0,02$ к купризону (3 недели); & - $p=0,05$ к возрасту 3-5 мес; в каждой группе 8 животных

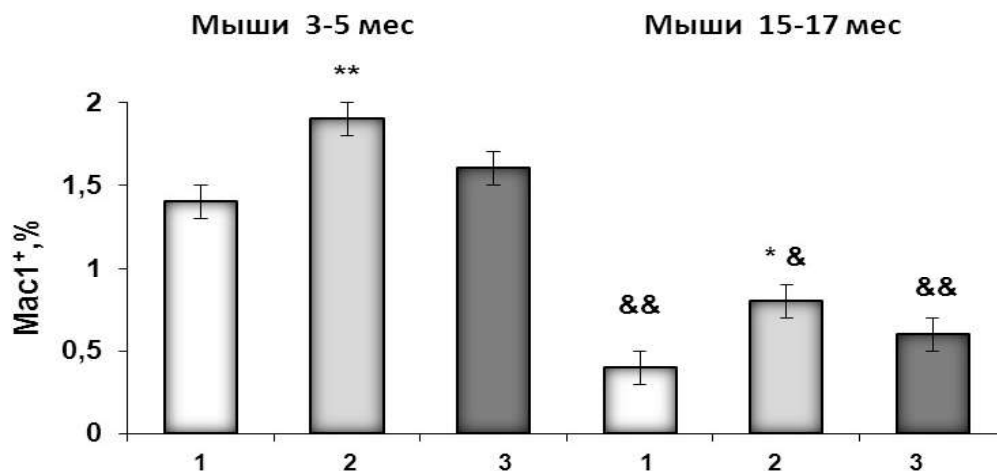


Рисунок 2. Количество Mac-1⁺- клеток в головном мозге мышей разного возраста. 1- интактные мыши, 2- мыши, получавших купризон с введением 0,9% NaCl, 3- мыши, получавших купризон с введением мелатонина, M±m;

* - $p=0,01$ и ** - $p=0,04$ к интактным; & - $p=0,002$ и && - $p=0,002$ к возрасту 3-5 мес; в каждой группе 8 животных

Уровень тимулина в крови мышей разного возраста, получавших купризон и мелатонин, $M \pm m$

Показатель	Экспериментальная группа		
	Интактные	Купризон+ 0,9% NaCl	Купризон+ Мелатонин
<i>Мыши 3-5 мес</i>			
Тимулин, \log_2	5,5±0,2	6,1±0,5	8,3±0,6 * #
<i>Мыши 15-17 мес</i>			
Тимулин, \log_2	4,9±0,2 &	5,6±0,6	6,8±0,4 **

Примечание. * – $p=0,0005$ и ** – $p=0,0008$ к интактным; # – $p=0,01$ к купризону (3 недели); & – $p=0,05$ к возрасту 3-5 мес; в каждой группе 8 животных

ными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [8, 9]. Ранее нами показано, что после введения мелатонина улучшение структуры нейронов ЦНС и показателей поведения у мышей разного возраста, получавших купризон, обусловлено способностью гормона снижать в головном мозге уровень малонового диальдегида и повышать активность антиоксидантных ферментов [10].

В настоящем исследовании мы показали возможность изменений под влиянием инъекций мелатонина количества Т-лимфоцитов и клеток микроглии/макрофагов в головном мозге молодых и стареющих мышей с купризоновой диетой. Более того, мы установили, что одним из путей реализации подобного действия мелатонина может быть повышение в крови уровня тимулина. Из данных литературы известна способность тимулина усиливать образование интерлейкина (ИЛ)-10 и снижать - ИЛ-1 β и ФНО - α в головном мозге животных с экспериментальной моделью нейровоспаления [3]. Тимулин также влияет на образование регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, среди которых Т-хелперы-17 типа продуцируют цитокин ИЛ-17, который стимулирует синтез астроцитами провоспалительных цитокинов, повреждающих миелин аксонов [14]. В свою очередь, показано, что мелатонин снижает образование Т-хелперов-17 типа у молодых мышей с экспериментальной моделью рассеянного склероза [11, 14].

Еще одним возможным путем протекторного влияния мелатонина у мышей с купризоновой диетой может быть активация нейрогенеза в ЦНС. Так, мелатонин усиливает пролиферацию и дифференцировку нейральных стволовых клеток в основных зонах нейрогенеза в головном мозге, а также синтез таких нейротрофических факторов как BDNF (нейротрофический фактор головного мозга) и NGF (фактор роста нервов) [15].

Выводы

Таким образом, положительный эффект мелатонина у мышей разного возраста, получавших нейротоксин купризон, в значительной степени опосредован изменениями в головном мозге количества Т-лимфоцитов и клеток микроглии/макрофагов, а также уровня тимулина в крови. Эффект мелатонина более выражен у молодых животных с купризоновой диетой. Мелатонин может быть перспективным патогенетическим средством в лечении рассеянного склероза как в молодом, так и стареющем организме.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в проведении исследований по коррекции схем применения мелатонина у стареющих мышей с экспериментальной купризоновой моделью рассеянного склероза, что позволит повысить эффективность его применения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Міщенко ТС, Шульга ОД, Бобрик НВ, Шульга ЛА. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. Український медичний часопис. 2014;3:84-7.
2. Абдурасулова ИН, Клименко ВМ. Роль иммунных и глияльных клеток в процессах нейродегенерации. Медицинский академический журнал. 2011;11(1):12-29.
3. Csaba G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan. Acta Microbiol Immunol Hung. 2016;63(2):139-58. doi: 10.1556/030.63.2016.2.1
4. Haddad JJ, Hanbali LH. The anti-inflammatory and immunomodulatory activity of thymulin peptide is NF- κ B dependent and involves the downregulation of I κ B- α . Am J Med Biol Res. 2013;1(2):41-9. doi: 10.12691/ajmbr-1-2-2
5. Лабунец ИФ. Роль епіфіза в регуляції біоритмів функцій імунної системи при старінні [дисертація]. Київ; 2012. 320 с.
6. Moraga A, Pradillo JM, Garcia-Culebras A, Palma-Tortosa S, Ballesteros I, Hernández-Jiménez M, et al. Aging increases microglial proliferation, delays cell migration, and decreases cortical neurogenesis after focal ischemia. J Neuroinflammation. 2015;12:87. doi: 10.1186/s12974-015-0314-8
7. Labunets IF, Melnyk NO, Rodnichenko AE, Rymar SE, Utiko NA. Cuprizone-Induced Disorders of Central Nervous System Neurons, Behavioral Reactions, Brain Activity of Macrophages and Antioxidant Enzymes in the Mice of Different Ages: Role of Leukemia Inhibitory Factor in their Improvement. J Aging Geriatr Med [Internet]. 2017[cited 2018 Jul 27];1(2):1000104. Available from: <https://www.scitechnol.com/peer-review/cuprizone-induced-disorders-of-central-nervous-system-neurons-behavioral-reactions-brain-activity-of-macrophages-and-antioxidant-en-4H3S.pdf>
8. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LP, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J Pineal Res. 2015;59(4):403-19. doi: 10.1111/jpi.12267
9. Kashani IR, RaJabi Z, Akbari M, Hassanzadeh G, Mohseni A, Eramsadati MK, et al. Protective effects of melatonin against mitochondrial injury in a mouse model of multiple sclerosis. Exp Brain Res. 2014;232(9):2835-46. doi: 10.1007/s00221-014-3946-5
10. Лабунец ИФ, Родниченко АЕ, Утко НА, Чайковский ЮБ, Мельник НА, Пивнева ТА, и др. Нейропротекторное влияние мелатонина при экспериментальных моделях патологии нервной системы: возможные механизмы. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Інноваційні напрямки в генетичній та регенеративній медицині; 2017 Лис 9-10; Київ. Клітинна та органна трансплантологія. 2017;5(2 Дод):241-2.
11. Wurtman R. Multiple sclerosis, melatonin and neurobehavioral diseases. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2017[cited 2018 Jul 27];8:280. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.3389/fendo.2017.00280&route=6> doi: 10.3389/fendo.2017.00280

12. Gudi V, Gingele S, Skripuletz Th, Stangel M. Glial response during cuprizone-induced de- and remyelination in the CNS: lessons learned. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014[cited 2018 Jul 25];8:73. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.3389/fncel.2014.00073&route=6> doi: 10.3389/fncel.2014.00073

13. Praet J, Guglielmetti C, Berneman Z, Van der Linden A, Ponsaerts P. Cellular and molecular neuropathology of the cuprizone mouse model: Clinical relevance for multiple sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:485-505. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.004

14. Kang Z, Liu L, Spangler R, Spear C, Wang C, Gulen MF, et al. IL-17-induced Act1-mediated signaling is critical for cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci*. 2012;32(24):8284-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0841-12.2012

15. Sarlak G, Jenwitheesuk A, Chetsawang B, Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(1):9-24. doi: 10.1254/jphs.13R01SR

References

1. Mishchenko TS, Shulha OD, Bobryk NV, Shulha LA. Rozsiahani skleroz: hlobal'ni perspektivy [Multiple Sclerosis: Global Perspectives]. *Ukrainian Medical Journal*. 2014;3:84-7. (in Ukrainian).

2. Abdurasulova IN, Klimenko VM. Rol' immunnykh i glial'nykh kletok v protsessakh neurodegeneratsii [The role of immune and glial cells in the processes of neurodegeneration]. *Medical Academic Journal*. 2011;11(1):12-29. (in Russian).

3. Csaba G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2016;63(2):139-58. doi: 10.1556/030.63.2016.2.1

4. Haddad JJ, Hanbali LH. The anti-inflammatory and immunomodulatory activity of thymulin peptide is NF- κ B dependent and involves the downregulation of I κ B- α . *Am J Med Biol Res*. 2013;1(2):41-9. doi: 10.12691/ajmbr-1-2-2

5. Labunets IF. Rol' epifiza v rehuliatcii biorytmyv funktsii immunoj systemy pry starinni [The role of the epiphysis in the regulation of biorhythms of the functions of the immune system during aging] [dysertatsiia]. Kiev; 2012. 320 p. (in Ukrainian).

6. Moraga A, Pradillo JM, Garcia-Culebras A, Palma-Tortosa S, Ballesteros I, Hernández-Jiménez M, et al. Aging increases microglial proliferation, delays cell migration, and decreases cortical neurogenesis after focal ischemia. *J Neuroinflammation*. 2015;12:87. doi: 10.1186/s12974-015-0314-8

7. Labunets IF, Melnyk NO, Rodnichenko AE, Rymar SE, Utka NA. Cuprizone-Induced Disorders of Central Nervous System

Neurons, Behavioral Reactions, Brain Activity of Macrophages and Antioxidant Enzymes in the Mice of Different Ages: Role of Leukemia Inhibitory Factor in their Improvement. *J Aging Geriatr Med* [Internet]. 2017[cited 2018 Jul 27];1(2):1000104. Available from: <https://www.scitechnol.com/peer-review/cuprizoneinduced-disorders-of-central-nervous-system-neurons-behavioral-reactions-brain-activity-of-macrophages-and-antioxidant-en-4H3S.pdf>

8. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LP, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res*. 2015;59(4):403-19. doi: 10.1111/jpi.12267

9. Kashani IR, RaJabi Z, Akbari M, Hassanzadeh G, Mohseni A, Eramsadati MK, et al. Protective effects of melatonin against mitochondrial injury in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Brain Res*. 2014;232(9):2835-46. doi: 10.1007/s00221-014-3946-5

16. Labunets IF, Rodnichenko AE, Utka NA, Chaykovskiy YuB, Mel'nik NA, Pivneva TA, i dr. Neyroprotektornoe vliyanie melatonina pri eksperimental'nykh modelyakh patologii nervnoy sistemy: vozmozhnye mekhanizmy [Neuroprotective influence of melatonin in experimental models of pathology of the nervous system: possible mechanisms]. V: Materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu Innovatsiini napriamky v henetychnii ta rehenratyvni medytsyni; 2017 Lys 9-10; Kiev. *Cell and Organ Transplantation*. 2017;5(2 Dod):241-2. (in Russian).

10. Wurtman R. Multiple sclerosis, melatonin and neurobehavioral diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 27];8:280. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.3389/fendo.2017.00280&route=6> doi: 10.3389/fendo.2017.00280

11. Gudi V, Gingele S, Skripuletz Th, Stangel M. Glial response during cuprizone-induced de- and remyelination in the CNS: lessons learned. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014[cited 2018 Jul 25];8:73. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.3389/fncel.2014.00073&route=6> doi: 10.3389/fncel.2014.00073

12. Praet J, Guglielmetti C, Berneman Z, Van der Linden A, Ponsaerts P. Cellular and molecular neuropathology of the cuprizone mouse model: Clinical relevance for multiple sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:485-505. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.004

13. Kang Z, Liu L, Spangler R, Spear C, Wang C, Gulen MF, et al. IL-17-induced Act1-mediated signaling is critical for cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci*. 2012;32(24):8284-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0841-12.2012

14. Sarlak G, Jenwitheesuk A, Chetsawang B, Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(1):9-24. doi: 10.1254/jphs.13R01SR

Сведения об авторах:

Родниченко А.Е. - к. биол. н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментального моделирования ГУ "Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины"

Лабунец И.Ф. - д. мед. н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментального моделирования ГУ "Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины"

Відомості про авторів:

Родніченко А.А.С. - к. біол. н., провідний науковий співробітник лабораторії експериментального моделювання ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України"

Лабунець І.Ф. - д. мед. н., старший науковий співробітник, завідувач лабораторії експериментального моделювання ДУ "Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України"

Information about authors:

Rodnichenko Anzhela - PhD, Lead Researcher, Experimental Modeling Laboratory, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Labunets Irina - MD, PhD, DSc, Head of the Experimental Modeling Laboratory, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 6.05.2018

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© А.Е. Родниченко, И.Ф. Лабунец, 2018