

В. В. Соколик, Т. М. Воробйова, О. Г. Берченко, Н. О. Левічева

ЦИТОКІНОВІ КОРЕЛЯТИ ЕФЕКТІВ НЕЙРОАЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПОРУШЕНЬ ПАМ'ЯТІ ВВЕДЕННЯМ ГОМОАГРЕГАТІВ В-АМИЛОЇДНОГО ПЕПТИДУ 1-40

В. В. Соколик, Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко, Н. А. Левичева

ЦИТОКИНОВЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОАЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ПАМЯТИ ВВЕДЕНИЕМ ГОМОАГРЕГАТОВ В-АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА 1-40

V. V. Sokolik, T. M. Vorobjova, O. G. Berchenko, N. A. Levicheva

CYTOKINE CORRELATES OF NEUROALLOTTRANSPLANTATION EFFECTS DURING THE MODELING OF MEMORY IMPAIRMENT UNDER THE ACTION OF B-AMYLOID 1-40 HOMOAGGREGATES

В експерименті на щурах відтворено ін'єкційну модель доклінічного етапу хвороби Альцгеймера. За дію β-амілоїдного пептиду 1-40 (15 нМ) *in vivo* встановлено активацію цитокинової ланки запалення (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10) у мозковій корі, гіпокампі та сироватці крові піддослідних тварин. Токсичний ефект гомоагрегатної форми β-амілоїдного пептиду 1-40 супроводжувався інтенсивним відгуком цитокинової системи. Найінформативнішим маркером перебігу нейрозапалення виявився фактор некрозу пухлин-α (TNF-α), а доклінічного етапу амілоїдозу — β-амілоїдний пептид 1-40 (Aβ₄₀).

Нейроалотрансплантація ембріональної тканини усувала місцевий запальний процес у неокортексі головного мозку та не запобігала поширенню активації системи цитокинів у гіпокампі піддослідних щурів.

Ключові слова: нейроалотрансплантація, Aβ₄₀, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10, запалення, пам'ять, хвороба Альцгеймера

В исследовании на крысах была смоделирована инъекционная модель доклинического этапа болезни Альцгеймера. Под действием β-амилоидного пептида 1-40 (15 нМ) *in vivo* была выявлена активация цитокинового звена воспаления (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10) в коре головного мозга, гиппокампе и сыворотке крови экспериментальных животных. Токсический эффект гомоагрегатов β-амилоидного пептида 1-40 сопровождался интенсивным ответом цитокиновой системы. Самым информативным маркером течения нейрозапаления оказался фактор некроза опухоли-α (TNF-α), а доклинического этапа амилоидоза — β-амилоидный пептид 1-40 (Aβ₄₀).

Нейроаллотрансплантация эмбриональной ткани ликвидировала местный воспалительный процесс в неокортексе головного мозга, но не предотвращала активацию системы цитокинов в гиппокампе исследуемых животных.

Ключевые слова: нейроаллотрансплантация, Aβ₄₀, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10, воспаление, память, болезнь Альцгеймера

In a study on rats was modeled injection model of preclinical stages of Alzheimer's disease. Under the action β-amyloid 1-40 (15 nM) *in vivo* revealed activation of inflammatory cytokine level (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10) in the cerebral cortex, hippocamp and blood serum of experimental animals. The toxic effect β-amyloid 1-40 homoaggregates was accompanied by intense response of cytokine system. The most informative marker of neuroinflammation occurred tumor necrosis factor-α (TNF-α), and preclinical stages of amyloidosis was β-amyloid 1-40 (Aβ₄₀).

Neuroallogtransplantation fetal tissue eliminated the local inflammatory process in the neocortex of the brain, but did not prevent the activation of cytokines in the hippocamp of investigated animals.

Keywords: neuroallogtransplantation, Aβ₄₀, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10, inflammatory, memory, Alzheimer's disease.

Нейротрансплантацію розглядають як альтернативну терапію багатьох нейродегенеративних захворювань, у тому числі і хвороби Альцгеймера (ХА) [1—4]. Останні дослідження показали, що амілоїдоз у патогенезі ХА супроводжується нейрозапаленням. Було встановлено, що підвищення вмісту інтерлейкіну-6 (IL-6) та С-реактивного білка у сироватці крові асоціюється з погіршенням пізнавальних здібностей у пацієнтів з ХА [5—7]. Існують дані про безпосередню участь фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) й інтерлейкіну-1β (IL-1β) у поширенні амілоїдозу шляхом стимуляції цілого каскаду цитокинів, які служать маркерами нейродегенерації [8]. При хронізації запального процесу IL-1β індукує вивільнення з мікроглії системного прозапального медіатора IL-6 з полівалентними властивостями, який в свою чергу регулює класичні механізми метаболізму нейронів, у тому числі функціонування мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPKs) та ядерного фактора транскрипції (NF-κB) [9]. Проте, на пізніх етапах хвороби Альцгеймера перебіг амілоїдозу супроводжується пригніченням активності цитокинової системи та зниженням плазматичних рівнів TNF-α, IL-1β, IL-8 та ін. [10—12].

Цитокіни взагалі відіграють провідну роль у взаємодії двох інтегративних систем організму: нервової та імунної. Залежно від обставин вони здатні не тільки

сприяти виникненню нейрозапалення, але й брати участь у відновних процесах ушкоджених ділянок мозку. Безсимптомній нейродегенерації гіпокампа і кори великих півкуль головного мозку передують роки та десятиріччя хронічного запалення й амілоїдозу доклінічного етапу хвороби Альцгеймера (ХА).

Відомо, що за пам'ять у ссавців відповідають неокортекс і гіпокамп. Аксони пірамідних нейронів, які пронизують *striatum pyramidal*, контактують зі своїми ж апікальними дендритами, формуючи у такий спосіб петлі позитивного зворотного зв'язку, завдяки чому підтримується тонічна активність гіпокампа [13—14]. У свою чергу, гіпокамп пов'язаний з іншими структурами головного мозку подвійними кільцевими зв'язками. Останні можуть підтримувати активність включених у ці зв'язки структур та моделювати загальний рівень активності самого гіпокампа [15]. Наразі сформувалось уявлення, що підґрунтям механізмів пам'яті постає реверберація збудження у нейрональних ланцюгах гіпокампа, яке забезпечує тривалі тонічні процеси у вигляді збереження слідових процесів пам'яті [14, 16, 17].

Отже, за мету дослідження постало вивчення впливу β-амілоїдного пептиду 1-40 на динаміку окремих цитокинів (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α) у неокортексі і гіпокампі щурів на моделі доклінічного періоду хвороби Альцгеймера та ефект нейроалотрансплантації на перебіг нейрозапалення.

Дослідження було проведено на 30 щурах-самцях статевозрілого віку вагою 200—250 г, у яких протягом 20 діб формували умовний рефлекс: стійку умовно-рефлекторну реакцію уникання. Під час роботи керувалися «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Формування стійкої умовно-рефлекторної реакції уникання. У загальній групі щурів протягом 20 діб формували умовно-рефлекторну реакцію уникання на базі безумовного рефлексу. У клітці, яка обладнана перегородкою з віконцем, кожній тварині пред'являли умовний подразник (звук метроному з частотою 300 ударів/хв). Безумовним підкріпленням служив електричний струм напругою 20—40 В для подразнення лапок тварин протягом 10 с. З відповіддю вона повинна була поквипитися протягом 15 с, а саме перебігти через віконце у другу половину клітини. Кожному щуру щодня пред'являли умовний подразник 5 разів поспіль з паузами 2—3 хв. Позитивним результатом вважали безпомилкові умовно-рефлекторні відповіді на звук метроному. Окрім кількості таких відповідей у дослідженні реєстрували такий показник, як латентний період умовно-рефлекторних відповідей. Умовний рефлекс вважали виробленим, якщо тварина впродовж одного дослідного дня давала не менше 5 позитивних відповідей на 5 пред'явлень умовного подразника [18].

Відтворення ін'єкційної моделі хвороби Альцгеймера. Вплив β -амілоїдного пептиду 1-40 у вигляді гомоагрегатів вивчали за умов інтрацеребрального введення в дозі 15 нМ $A\beta_{40}$ до лівої лобно-фронтальної зони мозку щурів. Тварин зі стійкою умовно-рефлекторною реакцією уникання було розподілено на дві групи: група контролю — 10 щурів; група порівняння — 10 щурів і дослідна група — 10 щурів. Тваринам з двох останніх груп інтрацеребрально було введено гомоагрегати $A\beta_{40}$. Об'єм введеного розчину складав 10 мкл на тварину.

Отримання гомоагрегатів β -амілоїдного пептиду 1-40. Розчин β -амілоїдного пептиду 1-40 (Amyloid β Protein Fragment 1-40, Sigma-Aldrich) у бідистиляті агрегували 24 години при 37°C. Грубі великі конгломерати $A\beta_{40}$ диспергували за допомогою ультразвуку безпосередньо перед введенням.

Нейроалотрансплантація. Тваринам дослідної групи під кетаміновим наркозом проводили інтрацеребральну трансплантацію ембріональної нервової тканини переднього відділу неокортексу в зону лівої лобно-фронтальної кори через тиждень після попереднього введення гомоагрегатів $A\beta_{40}$ [19]. Ембріональну нервову тканину (зона лобно-фронтальної кори) отримували в стерильних умовах на холоді не пізніше ніж за 10—15 хв до її імплантації у мозок реципієнта.

Збір біоматеріалу. Для визначення концентрації $A\beta_{40}$ і цитокінів збір венозної крові та ділянок мозку (лобно-фронтальна кора і гіпокамп) здійснювали на 7 добу після інтрацеребрального введення гомоагрегатів β -амілоїдного пептиду 1-40 та на 30 добу після нейротрансплантації.

Сироватку крові отримували шляхом центрифугування зразків венозної крові при 3 тис. об/хв протягом 15 хв та зберігали при -20° С. Зразки тканин мозку (лобно-фронтальна кора, гіпокамп) зберігали до вимірювання теж у замороженому вигляді. Гомогенати нервової тканини одержували у присутності інгібіто-

рів внутрішньоклітинних протеаз (Protease Inhibitor Cocktail) для збереження β -амілоїдного пептиду 1-40 і цитокінів від руйнування.

Біохімічні дослідження. Концентрацію β -амілоїдного пептиду 1-40 та цитокінів вимірювали у гомогенатах тканин досліджуваних ділянок мозку (лобно-фронтальна кора, гіпокамп) та у сироватці крові методом твердофазного «сендвіч» імуно-ензимного аналізу (ELISA) за допомогою відповідних наборів реагентів ($A\beta_{40}$, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α) фірми Invitrogen BCM Diagnostics, USA і виражали на г загального протеїну або на мл сироватки крові. Концентрацію загального протеїну визначали методом Лоурі.

Статистичне оброблення результатів дослідження. Отримані дані опрацьовували статистично, вірогідність розбіжностей оцінювали за t -критерієм Стьюдента, переконавшись заздалегідь у нормальності розподілу. Критичним рівнем значущості (P) при перевірці статистичних гіпотез вважали 0,05. Обчислення виконували у програмі Statistica 6.0.

На рисунку 1 наведено динаміку формування умовно-рефлекторної реакції уникання та вплив $A\beta_{40}$ на кількість (I) і латентний період (II) умовно-рефлекторних відповідей у групах контролю, порівняння і дослідній. Маємо зауважити, що поступове зростання частки позитивних відповідей на умовний подразник при формуванні умовно-рефлекторної реакції уникання у щурів (рис. 1.I) не супроводжувалось суттєвим зменшенням тривалості латентного періоду (рис. 1.II), протягом якого тварини згадували та приймали рішення про необхідність правильно реагувати. Загалом, на всій вибірці тварин цей показник складав в середньому 6,3 с і відповідав притаманній їм швидкості умовно-рефлекторної реакції уникання на тлі 78 % рівня позитивних відповідей, що характеризує сформовану стійку умовно-рефлекторну реакцію уникання (інтервал 17—20 доба експерименту).

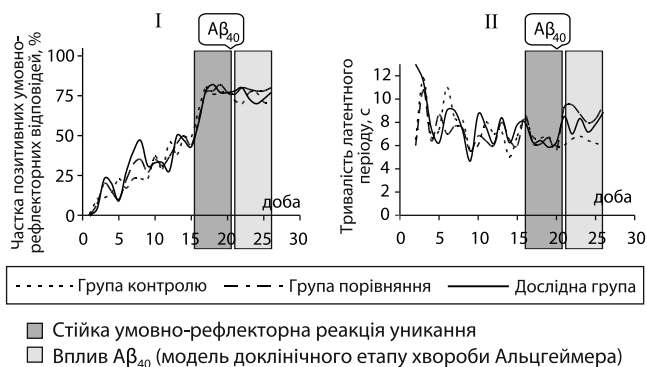


Рис. 1. Динаміка формування умовно-рефлекторної реакції уникання та вплив $A\beta_{40}$ в групах контролю, порівняння і дослідній

Інтрацеребральне введення гомоагрегатів β -амілоїдного пептиду 1-40 суттєво не позначилося на частці позитивних умовно-рефлекторних відповідей (рис. 1.I), що свідчить про збереження нейрональних шляхів і відсутність руйнації нейронів на ранніх етапах взаємодії $A\beta_{40}$ з клітинами головного мозку. У нашому попередньому дослідженні [20] за умов електролітичної

руйнації ділянки лівої лобно-фронтальної кори мозку щурів з умовно-рефлекторним стереотипом навпаки спостерігали випадіння позитивних умовно-рефлекторних відповідей та розгальмування диференціювань, що відповідало ушкодженню нейрональної мережі головного мозку тварин.

Проте у наявному дослідженні з'ясувався ефект $A\beta_{40}$ на тривалість латентного періоду умовно-рефлекторних відповідей (рис. 1.ІІ), а саме: збільшення цього показника в 1,4 рази (з 6,3 с при сформованій умовно-рефлекторній реакції уникання до 8,8 с за дію $A\beta_{40}$). Отже, на доклінічному етапі хвороби Альцгеймера погіршення пам'яті проявляється у подовженні згадування і лише згодом, при порушенні нейрональної мережі, у нездатності пригадати минуле.

Нейроалотрансплантація не вплинула на частку позитивних умовно-рефлекторних відповідей та спричинила лише деяке зменшення їх латентного періоду (рис. 2).

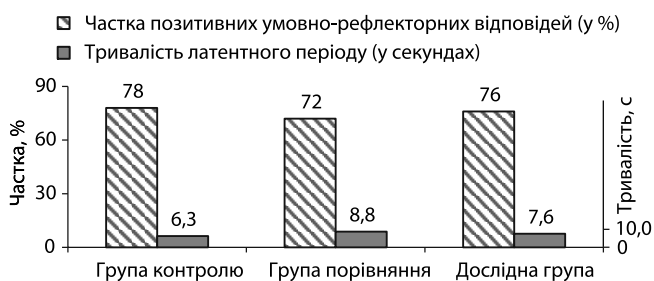


Рис. 2. Ефект нейроалотрансплантації на показники умовно-рефлекторної реакції щурів

Пошук первинних механізмів відгуку метаболізму на вплив β -амілоїдного пептиду 1-40 привів до вивчення інтермедіатів запального процесу у головному мозку щурів. Так, у лобно-фронтальній корі, де відбувалася безпосередня взаємодія гомоагрегатів з нервовими клітинами, через тиждень після їх інтрацеребрального введення визначалося збільшення на 90 % рівня $A\beta_{40}$. Нейроалотрансплантація ембріональної тканини до лівої лобно-фронтальної зони вірогідно не зменшувала вмісту $A\beta_{40}$ у корі головного мозку порівняно з моделлю доклінічного етапу хвороби Альцгеймера (рис. 3). Це віддзеркалювалось у динаміці концентрації $A\beta_{40}$ у сироватці крові щурів, а саме — збільшенням концентрації $A\beta_{40}$ на 73—74 % у дослідній групі і групі порівняння (рис. 4). Натомість, у гіпокампі щурів кардинального збільшення вмісту β -амілоїдного пептиду 1-40 не було з'ясовано: гомоагрегати $A\beta_{40}$ спричиняли підвищення значень цього показника лише на 35 %, а нейроалотрансплантація — зменшення до контрольних величин (рис. 5).

Одержані результати можна потрактувати таким чином: у вигляді гомоагрегатів β -амілоїдний пептид 1-40 проявляє токсичний вплив і надто запускає синтез *de novo* свого попередника та процесинг останнього амілоїдогенним шляхом. У такий спосіб формується порочне коло амілоїдозу [21]. На доклінічному етапі хвороби Альцгеймера динаміка концентрації $A\beta_{40}$ у корі і гіпокампі головного мозку корелює з його сироватковим рівнем, що надає змоги використовувати цей показник як маркер розвитку амілоїдозу.

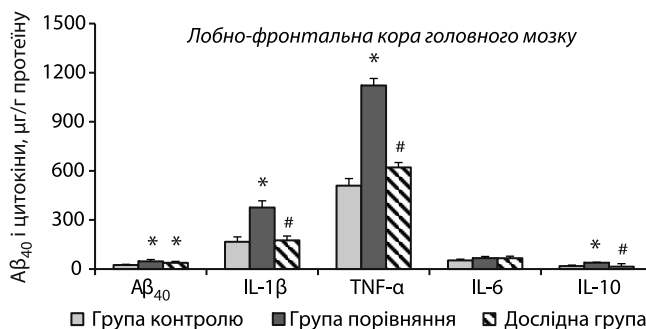


Рис. 3. Вплив гомоагрегатів β -амілоїдного пептиду 1-40 та нейроалотрансплантації на рівень $A\beta_{40}$ і цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10) у лобно-фронтальній корі головного мозку щурів. * — $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, # — $P \leq 0,05$ порівняно з ефектом гомоагрегатів $A\beta_{40}$

Дослідження цитокінової ланки запалення виявило різнопланові зміни рівнів про- та антизапальних цитокінів у лобно-фронтальній корі, гіпокампі та сироватці крові щурів під впливом β -амілоїдного пептиду 1-40 (див. рис. 2—4). Токсична дія гомоагрегатів $A\beta_{40}$ спричиняла дворазове збільшення рівнів прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α) і антизапального інтерлейкіну IL-10 у лобно-фронтальній корі (див. рис. 3) та в 1,5 рази TNF- α , IL-6 і IL-10 у гіпокампі (рис. 5) головного мозку піддослідних щурів. Відлунням цього запального процесу було деяке збільшення концентрації TNF- α та зменшення концентрацій IL-6 і IL-10 у сироватці крові тварин (див. рис. 4).

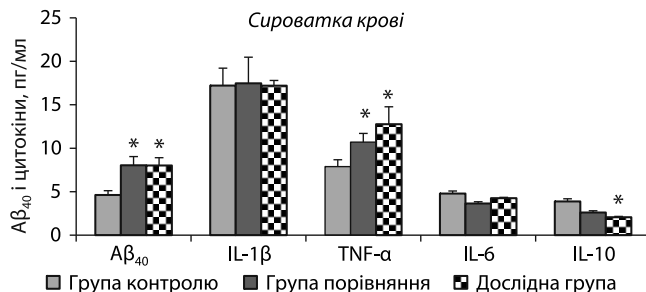


Рис. 4. Вплив гомоагрегатів β -амілоїдного пептиду 1-40 та нейроалотрансплантації на рівень $A\beta_{40}$ і цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10) у сироватці крові щурів. * — $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, # — $P \leq 0,05$ порівняно з ефектом гомоагрегатів $A\beta_{40}$

Нейроалотрансплантація ембріональної тканини до неокортексу щурів з ін'єкційною моделлю доклінічного етапу хвороби Альцгеймера спричинювала гальмування активності цитокінів у корі головного мозку та пошкваллення запального процесу у гіпокампі тварин дослідної групи (див. рис. 3, 5). Відлунням ефекту ембріонального трансплантату були збільшений на 62 % сироватковий рівень прозапального цитокіну TNF- α та зменшений на 47 % рівень протизапального IL-10, порівняно з контролем (див. рис. 4). Отже за показниками сироватки крові можна лише опосередковано судити про ефективність нейроалотрансплантації на перебіг загального запалення по той бік гематоенцефалічного бар'єра.

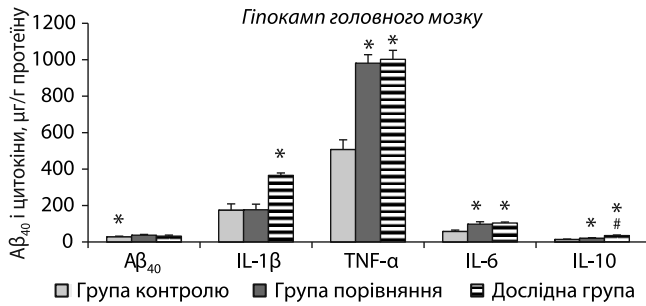


Рис. 5. Вплив гомоагрегатів β-амілоїдного пептиду 1-40 та нейротрансплантації на рівень Aβ₄₀ і цитокінів (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10) у гіпокампі головного мозку щурів.

* — P ≤ 0,05 порівняно з контролем, # — P ≤ 0,05 порівняно з ефектом гомоагрегатів Aβ₄₀

Отже, ін'єкційна модель доклінічного етапу хвороби Альцгеймера у щурів характеризувалась збереженням частки позитивних умовно-рефлекторних відповідей (78 %) та подовшенням їх латентного періоду в 1,4 рази. Ітрацеребральне введення β-амілоїдного пептиду 1-40 у токсичній гомоагрегатній формі спричиняло активацію цитокінової ланки запалення у лобно-фронтальній корі, гіпокампі і сироватці крові піддослідних щурів. Найінформативнішим маркером нейрозапалення в ін'єкційній моделі хвороби Альцгеймера на щурах виявився TNF-α, а доклінічного етапу амілоїдозу — Aβ₄₀. Нейроалотрансплантація ембріональної тканини усувала місцевий запальний процес у неокортексі головного мозку, та не запобігала поширенню активації системи цитокінів у гіпокампі піддослідних щурів. Ми припускаємо, що у даному випадку гіпокамп, будучи палеокортексом, перебирає на себе кортикальні функції, що узгоджується з концепцією Гамбарян Л. С. і Коваль І. Н. [17].

Список літератури

1. Alcyr A. Alzheimer's disease and neuraltransplantation as prospective cell therapy / A. Alcyr A., Jr. Oliveira, H. M. Hodges // Current Alzheimer Research. — 2005. — 2. — P. 79—95.
2. Генная и генно-клеточная терапия и нейродегенеративные заболевания / М. В. Угрюмов, А. С. Ермаков, А. П. Попов, Р. И. Жданов // Вопросы медицинской химии. — 2000. — № 3. — С. 246—251.
3. Lindvall O. Prospects of transplantation in human neurodegenerative diseases / O. Lindvall // Trends Neurosci. — 1991. — P. 376—384.
4. Collier T. J. Neural Transplantation in Animal Models of Neurodegenerative Diseases / T. J. Collier, J. R. Sladek // Physiology. — 1988. — Vol. 3. — P. 204—206.
5. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative disease: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor

agonists / N. H. Greiq, M. P. Mattson, T. Perry et al. // Ann NY Acad. Sci. — 2004. — 1035. — P. 290—315.

6. McGeer E. G. Inflammatory processes in Alzheimer's disease / E. G. McGeer, P. L. McGeer // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. — 2005. — 27, Is. 5. — P. 741—749.
7. Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology / S. S. Shaftef, S. Kyrkanides, J. A. Olschowka et al. // J. Clin. Invest. — 2007. — 117, Is. 6. — P. 1595—1604.
8. Akama K. T. Beta-amyloid stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes is interleukine-1 beta and tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha)-dependent and involves a TNFalpha receptor-associated factor- and NFkappaB-inducing kinase-dependent signaling mechanism / K. T. Akama, L. G. Van Eldic // J. Biol. Chemistry. — 2000. — 275 (11), 11. — P. 7913—7924.
9. Парахонский А. П. Провоспалительные цитокины в нейроиммунных взаимодействиях / А. П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. — 2013. — 1. — С.117—118.
10. Identification of peripheral inflammatory markers between normal control and Alzheimer's disease / S.-M. Kim, J. Song, S. Kim et al. // BioMed Central Neurology. — 2011. — 11, № 51. — P. 2—6.
11. Decline of immune responsiveness: a pathogenetic factor in Alzheimer's disease / E. Richartz, E. Stransky, A. Batra et al. // J. Psychiatr. Res. — 2005. — 39, № 5. — P. 535—543.
12. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum et al. // Neurobiol. Aging. — 2000. — 21, № 3. — 383—421.
13. Vorobjova T. M. Role of limbic and reticular systems in self-stimulation / T. M. Vorobjova // The federation of American societies for experimental biology. — 1969. — Vol. 70, № 12. — P. 95—101.
14. Воробьева Т. М. Исследование функциональной организации системы положительных эмоций : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра биол. наук / Т. М. Воробьева. — М., 1978. — 44 с.
15. Green J. D. The hippocampus / J. D. Green // Physiol. Rev. — 1964. — Vol. 44, № 4. — P. 561—592.
16. Виноградова О. С. Гиппокамп и память / О. С. Виноградова. — М. : Изд. Наука, 1975. — 332 с.
17. Гамбарян Л. С. Гиппокамп / Л. С. Гамбарян, И. Н. Коваль // Успехи физиол. наук. — 1972. — Т. 3, № 1. — С. 21—51.
18. Воробьева Т. М. Влияние внутримозговой имплантации эмбрионального locus coeruleus на условно-рефлекторную реакцию избегания у крыс с экспериментальной атрофией лобно-височной коры головного мозга / Т. М. Воробьева, Д. А. Бевзюк, О. Г. Берченко // Нейрофизиология. — 2000. — Т. 32, № 1. — С. 36—41.
19. Воробьева Т. М. Техника трансплантации специфической эмбриональной ткани в мозг реципиента и её эффективность / Т. М. Воробьева, О. Г. Берченко, В. В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. — 1995. — Т. 3, вип. 2(6). — С. 241—242.
20. Сокolik В. В. Роль цитокінової системи у терапевтичному ефекті нейротрансплантації на моделі хвороби Альцгеймера / В. В. Сокolik, Н. О. Кірілова // Вісник проблем біології і медицини. — 2012. — № 1. — С. 177—185.
21. Интенсивный синтез белка в нейронах и фосфорилирование белка предшественника бета-амилоида и тау-белка являются пусковыми факторами амилоидоза нейронов и болезни Альцгеймера / А. В. Мальцев, Н. В. Довидченко, В. К. Утешев и др. // Биомедицинская химия. — 2013. — 59, № 2. — С. 144—170.

Надійшла до редакції 10.07.2013 р.

СОКОЛІК Вікторія Василівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків; e-mail: sokolik67@rambler.ru

ВОРОБІЙОВА Тамара Михайлівна, доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії ДУ «ІНПН НАМН України»; e-mail: v_katenrf@mail.ru

БЕРЧЕНКО Ольга Григорівна, доктор біологічних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії ДУ «ІНПН НАМН України»; e-mail: berchenko.olga@mail.ru

ЛЕВИЧЕВА Наталія Олександрівна, молодший науковий співробітник лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії ДУ «ІНПН НАМН України»; e-mail: nati-ki@mail.ru

SOKOLIK Victoria Vasylivna, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of neurophysiology, immunology and biochemistry, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (SI "INPN of the NAMS of Ukraine"), Kharkiv; e-mail: sokolik67@rambler.ru

VOROBYOVA Tamara Mihaylivna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of neurophysiology, immunology and biochemistry, SI "INPN of the NAMS of Ukraine"; e-mail: v_katenka@mail.ru

BERCHENKO Olga Grigorivna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head Researcher of the Laboratory of neurophysiology, immunology and biochemistry, SI "INPN of the NAMS of Ukraine"; e-mail: berchenko.olga@mail.ru

LEVICHEVA Natalia Olexandrivna, junior Researcher of the Laboratory of neurophysiology, immunology and biochemistry, SI "INPN of the NAMS of Ukraine"; e-mail: nati-ki@mail.ru