

УДК: 612.438.014.2:615.357

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА *Bcl-2* СИСТЕМУ СЕЛЕЗЁНКИ И ТИМУСА
В РАЗНЫХ СВЕТОВЫХ УСЛОВИЯХ**

Е.М. ЛУЗИКОВА, Л.В. ОГАНЕСЯН, К.С. КУЛАКОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова»,
пр-т Московский, д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, 428015, Россия*

Аннотация. *Введение.* Целью нашего исследования было изучение влияния мелатонина на процесс апоптоза в клетках основных органов иммунной системы в зависимости от уровня освещения. *Материалы и методы исследования.* Изучалось влияние мелатонина на *Bcl-2*-позитивные клетки селезёнки и тимуса мышей-самцов ($n=80$), содержащихся в естественных световых и в условиях затемнения в осенне-зимний период, возрастом 2 месяца. *Результаты и их обсуждение.* Содержание лабораторных мышей в условиях затемнения не оказывает влияния на количество *Bcl-2* позитивных клеток в корковом веществе дольки тимуса, а в мозговом веществе наблюдается снижение количества исследуемых клеток. Введение мелатонина животным, содержащимся в естественных световых условиях и животным, содержащимся в темноте, приводит к увеличению количества исследуемых клеток и в мозговом, и в корковом веществе при одновременном снижении оптической плотности *Bcl-2* белка.

Установлено, что условия затемнения вызывают уменьшение количества клеток в белой пульпе селезёнки, а в красной пульпе – увеличение. Экзогенный мелатонин, вводимый животным, содержащимся в условиях естественного освещения, а также содержащимся в условиях затемнения, вызывает увеличение количества клеток как в белой пульпе, так и в красной. Не выявляются значимых изменений экспрессии *Bcl-2* белка в ответ на изменение светового режима, поступление мелатонина в организм вызывает незначительное повышение экспрессии *Bcl-2*.

Заключение. Мелатонин как регулятор апоптоза неоднозначно действует на центральные и периферические иммунные органы. Модуляция апоптоза происходит не только путём изменения экспрессии *Bcl-2* белка, но и путём изменением количества *Bcl-2*-позитивных клеток.

Ключевые слова: мелатонин, селезенка, тимус, *Bcl-2* белок

**THE EFFECT OF MELATONIN ON *BCL-2* SPLEEN AND THYMUS IN DIFFERENT
LIGHT CONDITIONS**

E.M. LUTIKOVA, L.V. OGANESYAN, K.S. KULAKOV, V.E. SERGEEVA

*Chuvash State I. N. Ulyanov University,
Moskovsky Av., 15, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia*

Abstract. The research purpose was to study the effect of melatonin on the process of apoptosis in the cells of the main organs of the immune system depending on the level of illumination.

Materials and methods. The influence of melatonin on *Bcl-2*-positive spleen and thymus cells of male mice ($n = 80$), contained in natural light and in conditions of darkening in the autumn-winter period, was studied for 2 months.

Results and discussion. The content of laboratory mice under darkening conditions does not affect the number of *Bcl-2* positive cells in the cortex of thymus lobule, and in the brain substance a decrease in the number of cells is observed. The introduction of melatonin to animals kept in natural light conditions and to animals kept in the darkness leads to an increase in the number of cells under investigation, and increases in the brain and cortical substances. The optical density of the *Bcl-2* protein in the cells of the cortical and medulla is decreasing. Also, in the course of their own studies, it was found that the conditions of blackout cause a decrease in the number of cells in the white pulp of the spleen, and in red pulp - an increase. Exogenous melatonin, introduced to animals kept under natural light conditions, and also contained in conditions of blackout, causes an increase in the number of cells in both white pulp and red. There are no significant changes in the expression of *Bcl-2* protein in response to a change in the light regime, and the introduction of melatonin in any light mode, *Bcl-2*-positive cells correspond to a slight increase in expression.

Conclusion. Melatonin as a regulator of apoptosis acts ambiguously on the central and peripheral immune organs. Modulation of apoptosis occurs not only by changing the expression of *Bcl-2* protein, but also by changing the number of *Bcl-2*-positive cells.

Key words: melatonin, spleen, thymus, *Bcl-2* protein

Введение. Одно из приоритетных направлений современной медицины – регенеративная медицина – исследует молекулярные механизмы регуляции процессов клеточной дифференцировки, миграции, пролиферации и апоптоза. Как показывают исследования последних лет, мелатонин является ключевой биологически активной молекулой, которая не только регулирует циркадные ритмы в работе иммунных органов [2], но и может быть использована для замедления их инволюции, стимуляции пролиферативной активности и внутриклеточных антиапоптотических механизмов [12, 13].

В современном мире человек живет в ритме, зачастую несовпадающем с биоритмами организма, заложенными генетически. Это приводит к депрессиям, снижению иммунитета и, как следствие, к неврологическим, аутоиммунным, эндокринным, онкологическим заболеваниям. В основе развития всех этих заболеваний лежит сбой эндокринных и иммунных механизмов [2, 3, 7]. Мелатонин регулирует ритmicность работы лимфоидных органов [14, 15] посредством ядерных и мембранных рецепторов к мелатонину [10]. Мелатонин подавляет акцидентальную и возрастную инволюцию тимуса [9], посредством снижения апоптотической и увеличения пролиферативной активности тимоцитов [10, 11].

Регулятор апоптоза *Bcl-2* – внутриклеточный белковый фактор, основной представитель семейства *Bcl-2*. Белок *Bcl-2* является главным регулятором апоптоза, программы клеточного самоубийства, крайне важной для развития, гомеостаза тканей и предохранения от патогенеза [9, 11].

Локализуется во внешней мембране митохондрий, где он играет важную роль в продвижении клеточной выживаемости и ингибировании действий проапоптотических белков. Ингибирование каспазы 9 происходит за счёт предотвращения выхода цитохрома *C* из митохондрий. Участвует в регуляции слияния и деления митохондрий [8]. В здоровой ткани эти белки встречаются в *B*-лимфоцитах и *T*-лимфоцитах. При фолликулярной лимфоме, а также во многих других формах рака, количество *Bcl-2* - положительных клеток значительно увеличивается [11].

Обнаруженная суточная цикличность в работе иммунных органов, стимулирование пролиферации лимфоцитов под действием монохроматического света [1, 5, 6] позволили нам предположить, что световой режим, в котором длительно находится организм, влияет не только на пролиферацию, но и на процессы апоптоза в иммунных органах.

Цель исследования – изучение влияния мелатонина на процесс апоптоза в клетках основных органов иммунной системы в зависимости от уровня освещения.

Результаты данного исследования могли бы быть использованы при назначении курса мелатонина для лечения и профилактики десинхроноза и его последствий и при моделировании иммунного ответа с применением мелатонина. Результаты данных исследований важны для регенеративной медицины, геронтологии, эндокринологии, гематологии, иммунологии, поскольку расширяют представления об иммунорегуляторной роли мелатонина.

Материалы и методы исследования. Проводилась иммуногистохимическая реакция на онкопротеин *Bcl 2* (*Cell Marque*, моноклональное SP 66,1:50) с параллельной общегистологической окраской срезов гематоксилин-эозином (БиоВитрум, Россия). Морфометрический анализ был произведен с использованием программы *SigmaScan Pro 5*. Подсчитывались клетки в 50 полях площадью 1 мм² при увеличении 400. Измерение структур производилось с вычислением средних данных по 100 клеткам. Статистическая обработка производилась с использованием программы *Statistica 10*.

Животные были распределены на 4 группы:

Первая – животные ($n=20$), которые содержались в течение 4 недель эксперимента в обычных условиях вивария (естественное освещение; продолжительность светового дня 8 – 9 часов; освещенность на уровне клеток в утренние часы 50 – 150 люкс, днем в пасмурный день – до 500 люкс, в ясный день – до 1000 люкс, вечером 100 – 200 люкс; свободный доступ к питьевой воде и корму);

Вторая – животные ($n=20$), получавшие синтезированный мелатонин (препарат «Мелаксен» *Unipharm, Inc.*, США) *ad libitum* в концентрации 4 мг/литр с питьевой водой (что составляет в среднем на одно животное 30 мкг в сутки) течение 4 недель и находились в обычных условиях вивария (естественное освещение; продолжительность светового дня 8 – 9 часов; освещенность на уровне клеток в утренние часы 50 – 150 люкс, днем в пасмурный день – до 500 люкс, в ясный день – до 1000 люкс, вечером 100 – 200 люкс, свободный доступ к воде и корму);

Третья – животные ($n=20$), находившиеся в условиях постоянного затемнения (клетки затемнялись черной тканью, не пропускающей свет, освещенность в клетках в течение дня составляла 0 – 0,5 люкс) в течение четырех недель свободный доступ к питьевой воде и корму;

Четвертая – животные ($n=20$) – получавшие синтезированный мелатонин (препарат «Мелаксен» *Unipharm, Inc.*, США) *ad libitum* в концентрации 4 мг/литр с питьевой в течение 4 недель и находившиеся в условиях постоянного затемнения (клетки затемнялись черной тканью, не пропускающей свет; освещенность в клетках в течение дня составляла 0 – 0,5 люкс), свободный доступ к питьевой воде и корму.

Тимус и селезенка извлекались после декапитации на 28-е сутки эксперимента и фиксировались в 10 % формалине с последующей заливкой в парафин для общегистологических и иммунологических

методов исследования. Все действия, предусматривавшие контакт с лабораторными мышами, осуществлялись с учетом требований «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» («Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267) и в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (*National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010.63.EU*).

Результаты и их обсуждение. Пребывание мышей в условиях постоянного затемнения не сказывается на изменении микроморфологии селезенки. Поступление мелатонина в течение четырех недель приводит к изменению морфометрических параметров селезенки: наблюдается увеличение среднего веса селезенки как у животных, содержащихся на свету, так и у животных, находившихся в условиях затемнения (табл. 2). Увеличивается количество лимфоидных узелков от $4\pm 0,2$ в контрольной группе до $15\pm 0,8$ во II экспериментальной группе ($p=0,004$) и до $17\pm 1,4$ ($p=0,001$) в III-й экспериментальной группе.

Таблица 1

Влияние мелатонина на *Bcl-2* позитивные клетки тимуса в разных световых условиях ($M\pm m$)

Параметры сравнения <i>Bcl-2</i> -позитивных клеток		I	II	III	IV
Мозговое вещество	Количество клеток на площади 1мм^2	450 ± 43	532 ± 16 $p=0,002^*$	330 ± 42 $p<0,001^{**}$	483 ± 29 $p=0,001^{***}$ $p=0,005^{****}$
	Площадь (средняя из 100 клеток)	2915 ± 321	3123 ± 189 $p=0,005^*$	2988 ± 360 $p=0,005^{**}$	5125 ± 456 $p=0,001^{***}$ $p=0,003^{****}$
	Оптическая плотность	$0,616\pm 0,1$	$0,270\pm 0,01$ $p<0,0001^*$	$0,465\pm 0,01$ $p=0,0005^{**}$	$0,347\pm 0,01$ $p<0,0001^{***}$ $p=0,0001^{****}$
Корковое вещество	Количество клеток на площади 1мм^2	760 ± 74	802 ± 37 $p=0,0001^*$	704 ± 27 $p=0,001^{**}$	842 ± 39 $p=0,002^{***}$ $p=0,001^{****}$
	Площадь (средняя из 100 клеток)	2576 ± 258	2606 ± 275 $p=0,002^*$	3331 ± 281 $p=0,006^{**}$	3937 ± 496 $p=0,05^{***}$ $p=0,002^{****}$
	Оптическая плотность плотность <i>Bcl 2+</i> клеток	$0,996\pm 0,01$	$0,551\pm 0,005$ $p=0,0005^*$	$0,857\pm 0,007$ $p=0,001^{**}$	$0,559\pm 0,01$ $p=0,0001^{***}$ $p=0,0001^{****}$

Примечание: * – по сравнению с I группой, ** – по сравнению с I группой, *** – по сравнению с III группой, **** – по сравнению со II группой

Содержание лабораторных мышей в условиях затемнения не оказывает влияния на количество *Bcl-2* позитивных клеток в корковом веществе дольки тимуса, а в мозговом веществе наблюдается снижение количества исследуемых клеток на 27% ($p< 0,01$) (табл. 1.) Введение мелатонина животным, содержащимся в естественных световых условиях (II группа), приводит к увеличению количества исследуемых клеток на 16,5% ($p=0,005$) в мозговом веществе тимуса, а в корковом веществе к увеличению на 19,7% ($p=0,0001$). При введении мелатонина животным содержащимся в темноте, количество клеток в мозговом веществе увеличивается на 46% ($p<0,001$), а в корковом веществе на 19,6% ($p=0,002$). Эти результаты определяются способностью мелатонина стимулировать пролиферацию лимфоцитов [15, 16], которая, вероятно, усиливается, если животные находятся в условиях затемнения. Оптическая плотность *Bcl-2* белка в клетках коркового и мозгового вещества снижается (табл. 1.). При введении мелатонина животным II группы, наблюдается снижение экспрессии *Bcl-2* в клетках коркового вещества долек тимуса на 45% ($p<0,0001$), а в клетках мозгового – на 56% ($p=0,008$). Введение мелатонина животным IV группы вызывает снижение экспрессии в клетках мозгового вещества на 26% ($p<0,001$), а в клетках коркового вещества на 35% ($p<0,0001$). Интенсивность апоптоза в тимусе – показатель его нормальной работы. Резкие изменения интенсивности апоптоза в центральном органе иммунитета могут привести к отклонениям в работе иммунной системы [15, 16]. Вероятно, компенсаторное снижение экспрессии *Bcl-2* связано с увеличением количества *Bcl-2*-позитивных клеток.

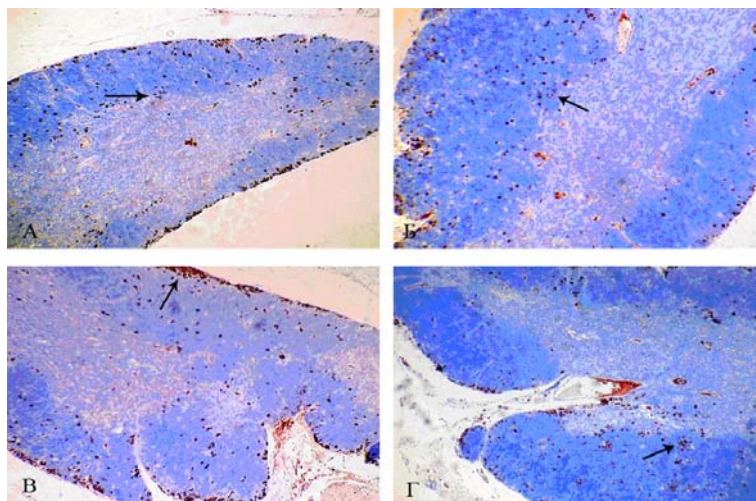


Рис. 1. *Bcl-2* позитивные клетки в тимусе мышей, содержащихся в разных световых условиях: А – естественные световые условия, Б – поступление мелатонина в естественные световых условиях, В – условия затемнения, Г – поступление мелатонина в условиях затемнения. Увеличение $\times 10$

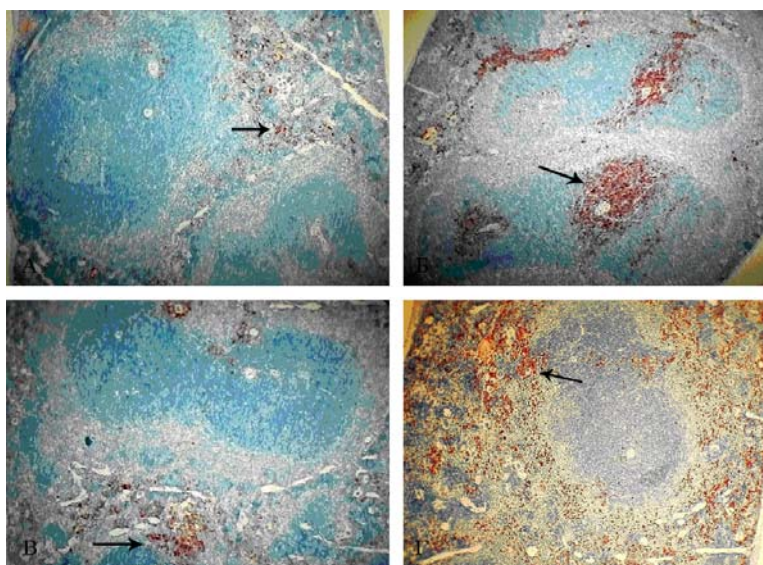


Рис. 2. *Bcl-2* позитивные клетки в селезенке мышей разных экспериментальных групп: А – естественные световые условия, Б – поступление мелатонина в естественные световых условиях, В – условия затемнения, Г – поступление мелатонина в условиях затемнения. Увеличение $\times 10$

В ходе собственных исследований было установлено, что условия затемнения не влияют на количество лимфоидных узелков. При введении мелатонина в условиях естественного освещения и в условиях затемнения количество лимфоидных узелков увеличивается.

Также в ходе собственных исследований установлено, что условия затемнения вызывают уменьшение количества клеток в белой пульпе на 33% ($p=0,001$), а в красной пульпе – к увеличению на 60% ($p=0,001$). Экзогенный мелатонин, вводимый животным, содержащимся в условиях естественного освещения, вызывает увеличению количества клеток в белой пульпе на 95%, а в красной пульпе – на 94% ($p=0,04$). Введение мелатонина животным, содержащимся в условиях затемнения, вызывает увеличение количества исследуемых клеток в белой пульпе на 91% ($p=0,01$), а в красной – на 95% ($p=0,001$). В селезенке не выявляется значимых изменений экспрессии *Bcl-2* белка в ответ на изменение светового режима. Введение мелатонина при любом световом режиме вызывает увеличение экспрессии *Bcl-2* белка.

Макро- и микрометрические показатели селезенки мышей разных экспериментальных групп ($M \pm m$)

	Группы экспериментальных мышей			
	Условие естественного освещения		Условия затемнения	
	I	II	III	IV
Масса селезенки	0,19±0,02	0,34±0,05 <i>p</i> =0,01*	0,17±0,01 <i>p</i> =0,003*	0,22±0,02 <i>p</i> =0,002*** <i>p</i> =0,01****
Количество ЛУ В поле зрения, ув. 10×10	4±1	15±3 <i>p</i> =0,004*	5±1 <i>p</i> =0,002*	6±1 <i>p</i> =0,02*** <i>p</i> =0,003****
Количество первичных ЛУ	1±0,5	13±4 <i>p</i> =0,002*	4±1 <i>p</i> =0,006*	5±3 <i>p</i> =0,001*** <i>p</i> =0,007****
Количество вторичных ЛУ	3±0,4	2±1 <i>p</i> =0,01*	1±0,5 <i>p</i> =0,005*	1±3 <i>p</i> =0,002*** <i>p</i> =0,04****
Количество <i>Bcl-2</i> позитивных клеток в красной пульпе площадью 1мм ²	20±0,3	310±3 <i>p</i> =0,001*	50±1 <i>p</i> =0,001*	910±5 <i>p</i> =0,001*** <i>p</i> =0,02****
Количество <i>Bcl-2</i> позитивных клеток в белой пульпе площадью 1 мм ²	30±0,4	690±4 <i>p</i> =0,04*	20±0,5 <i>p</i> =0,001*	230±2 <i>p</i> =0,01*** <i>p</i> =0,001****
Оптическая плотность <i>Bcl 2+</i> клеток белой пульпы	0,63±0,04	0,55±0,1	0,62±0,06	0,61±0,02
Оптическая плотность <i>Bcl 2+</i> клеток красной пульпы	0,15±0,01	0,17±0,02	0,14±0,04	0,18±0,01

Примечание: * – по сравнению с I группой, ** – по сравнению с I группой, *** – по сравнению с III группой, **** – по сравнению со II группой

Заключение. Мелатонин как регулятор апоптоза неоднозначно действует на центральные и периферические иммунные органы. Модуляция апоптоза происходит не только путём изменения экспрессии *Bcl-2* белка, но и путём изменением количества *Bcl-2*-позитивных клеток. Мелатонин увеличивает количество *Bcl-2*-позитивных клеток в тимусе и селезенке независимо от световых условий, но в тимусе экспрессия исследуемого антиапоптозного белка снижается, а в селезенке незначительно возрастает.

Литература

1. Ефремова О.А., Любовцева Л.А., Сергеева К.А., Гамзалиева Ш.Я. Изменения цитоструктуры селезенки при действии излучения красной области спектра // Морфология. 2017. Т. 151, № 3. С. 67–68.
2. Arushanian E.B, Beier E.V. Pineal hormone melatonin is an universal adaptogenic agent // Usp Fiziol Nauk. 2012. Vol. 43(3) P. 82–100.
3. Binfaré R.W., Mantovani M., Budni J., Santos A.R., Rodrigues A.L. Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test // Eur J Pharmacol. 2010. Vol. 638(1-3). P. 78–83. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.011.
4. Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan // Orv Hetil. 2016. Vol. 157(27). P. 1065–1070. doi: 10.1556/650.2016.30486.
5. Chen F., Reheman A., Cao J., Wang Z., Dong Y., Zhang Y., Chen Y. Effect of melatonin on monochromatic light-induced T-lymphocyte proliferation in the thymus of chickens // J Photochem Photobiol B. Vol. 161. P. 9–16. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.001.
6. Guo Q., Wang Z., Dong Y., Cao J., Chen Y. Physiological crosstalk between the AC/PKA and PLC/PKC pathways modulates melatonin-mediated, monochromatic-light-induced proliferation of T-lymphocytes in chickens // Cell Tissue Res. 2017. Vol. 369(3) P. 555–565. doi: 10.1007/s00441-017-2644-6.

7. Hardeland R., Madrid J.A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling // *J Pineal Res.* 2012. Vol. 52(2). P. 139–166. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.
8. Hardwick J.M., Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Vol. 5(2). pii: a008722. doi: 10.1101 / cshperspect.a008722.
9. Kelly P.N., Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy // *Cell Death Differ.* 2011. Vol. 18(9). P 1414–1424. doi:10.1038/cdd.2011.17.
10. Lardone P.J., Rubio A., Cerrillo I., Gómez-Corvera A., Carrillo-Vico A., Sanchez-Hidalgo M., Guerrero J.M., Fernandez-Riejos P., Sanchez-Margalet V., Molinero P. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells // *Cell Mol Life Sci.* 2010. Vol. 67(18). P. 3163–3172. doi: 10.1007/s00018-010-0374-y.
11. Opferman J.T., Kothari A. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development // *Cell Death Differ.* 2017 Vol. 3. P. 1–9. doi:10.1038/cdd.2017.170.
12. Sasaguri K., Yamada K., Narimatsu Y., Oonuki M., Oishi A., Koda K., Kubo K.Y., Yamamoto T., Kadoya T. Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes // *J Physiol Sci.* 2017. Vol. 67(4). P. 489–496. doi: 10.1007/s12576-016-0478-8.
13. Sokolovic D., Djordjevic B., Kocic G., Veljkovic A., Marinkovic M., Basic J., Jevtovic-Stoimenov T., Stanojkovic Z., Sokolovic D.M., Pavlovic V., Djindjic B., Krstic D. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes // *Gen Physiol Biophys.* 2013. Vol. 32(1). P 79–90. doi: 10.4149/gpb_2013002.
14. Yadav S.K., Haldar C., Singh S.S. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes // *J Reprod Immunol.* 2011. Vol. 92(1-2). P. 54-61. doi: 10.1016/j.jri.2011.08.003.
15. Vishwas D.K., Haldar C. Photoperiodic induced melatonin regulates immunity and expression pattern of melatonin receptor MT1 in spleen and bone marrow mononuclear cells of male golden hamster// *J Photochem Photobiol B.* 2013. Vol. 128. P. 107–114. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.08.018.

References

1. Efremova OA, Lyubovceva LA, Sergeeva KA, Gamzalieva SHYA. Izmeneniya citostruktury selezenki pri dejstvii izlucheniya krasnoj oblasti spectra [Changes in the cytostructure of the spleen under the action of radiation of the red region of the spectrum]. *Morfologiya.* 2017;151(3):67-8. Russian.
2. Arushanian E B, Beier E V. Pineal hormone melatonin is an universal adaptogenic agent. *Usp Fiziol Nauk.* 2012;43(3):82-100.
3. Binfaré RW, Mantovani M, Budni J, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test. *Eur J Pharmacol.* 2010;638(1-3):78-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.011.
4. Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan. *Orv Hetil.* 2016;157(27):1065-70. doi: 10.1556/650.2016.30486.
5. Chen F, Reheman A, Cao J, Wang Z, Dong Y, Zhang Y, Chen Y. Effect of melatonin on monochromatic light-induced T-lymphocyte proliferation in the thymus of chickens. *J Photochem Photobiol B.* 161:9-16. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.001.
6. Guo Q, Wang Z, Dong Y, Cao J, Chen Y. Physiological crosstalk between the AC/PKA and PLC/PKC pathways modulates melatonin-mediated, monochromatic-light-induced proliferation of T-lymphocytes in chickens. *Cell Tissue Res.* 2017;369(3):555-65. doi: 10.1007/s00441-017-2644-6.
7. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012;52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.
8. Hardwick JM, Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(2). pii: a008722. doi: 10.1101 / cshperspect.a008722.
9. Kelly PN, Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy. *Cell Death Differ.* 2011;18(9):1414-24. doi:10.1038/cdd.2011.17.
10. Lardone PJ, Rubio A, Cerrillo I, Gómez-Corvera A, Carrillo-Vico A, Sanchez-Hidalgo M, Guerrero JM, Fernandez-Riejos P, Sanchez-Margalet V, Molinero P. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(18):3163-72. doi: 10.1007/s00018-010-0374-y.
11. Opferman JT, Kothari A. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development. *Cell Death Differ.* 2017;3:1-9. doi:10.1038/cdd.2017.170.
12. Sasaguri K, Yamada K, Narimatsu Y, Oonuki M, Oishi A, Koda K, Kubo KY, Yamamoto T, Kadoya T. Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes. *J Physiol Sci.* 2017;67(4):489-96. doi: 10.1007/s12576-016-0478-8.

13. Sokolovic D, Djordjevic B, Kocic G, Veljkovic A, Marinkovic M, Basic J, Jevtovic-Stoimenov T, Stanojkovic Z, Sokolovic DM, Pavlovic V, Djindjic B, Krstic D. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes. *Gen Physiol Biophys.* 2013;32(1):79-90. doi: 10.4149/gpb_2013002.

14. Yadav S.K., Haldar C., Singh S.S. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes. *J Reprod Immunol.* 2011;92(1-2):54-61. doi: 10.1016/j.jri.2011.08.003.

15. Vishwas DK, Haldar C. Photoperiodic induced melatonin regulates immunity and expression pattern of melatonin receptor MT1 in spleen and bone marrow mononuclear cells of male golden hamster. *J Photochem Photobiol B.* 2013;128:107-14. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.08.018.

Библиографическая ссылка:

Лузикова Е.М., Оганесян Л.В., Кулакова К.С., Сергеева В.Е. Влияние мелатонина на *bcl-2* систему селезёнки и тимуса в разных световых условиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-16.pdf> (дата обращения: 16.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>