

ВПЛИВ СВІТЛОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НЕЙРОНІВ НАДЗОРОВИХ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ

О.В. Сметанюк, Р.Є. Булик, Т.С. Булик, М.І. Кривчанська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Надзорове (супраоптичне) ядро гіпоталамуса є однією з ключових нейросекреторних ланок, що забезпечують об'єднання нервових і ендокринних механізмів регуляції в загальну нейроендокринну систему, беручи участь у такий спосіб у реалізації відповідної реакції організму на стресорні впливи. Незважаючи на глибокі і всебічні дослідження гіпоталамуса, до сьогодні немає єдиних уявлень про його індивідуальну реактивність і ступінь залучення вказаних структур у стресову реакцію, викликану тривалим перебуванням за умов постійної темряви (світлової депривації).

Мета роботи – з'ясувати вплив світлової депривації на морфофункціональний стан надзорних ядер гіпоталамуса щурів.

Матеріал та методи. Експерименти проведені на нелінійних самцях білих щурів, яких розподілено на 2 групи (звичайний світловий режим та постійна темрява відповідно), у кожній з яких забір біоматеріалу здійснювався о 14.00 і о 02.00 год і вивчався із застосуванням морфофункціональних та статистичних методів дослідження.

Результати. Вивчення морфометричних характеристик нейронів надзорних ядер гіпоталамуса виявило добову динаміку показників. За стандартного світлового режиму у щурів реєструється добовий ритм морфофункціональної активності нейронів надзорних ядер із максимумом активності вдень (до 14.00 год). При утримуванні тварин в умовах постійної темряви о 14.00 год виявлено зростання розмірів їх ядер на $21,1 \pm 2,4\%$ ($r=0,73$), викликані збільшенням площі ядерця нейронів ($r=0,89$), яка становила $61,94 \pm 7,07$ мкм². Привертало увагу і вірогідне зниження щодо інтактних тварин ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС), яке становило $2,07 \pm 0,041$ од. Світлова депривація призводила о 14.00 год до вірогідного зменшення концентрації РНК в ядрах на $35,3 \pm 2,1\%$, ядерцях – на $26,6 \pm 1,9\%$.

Проведеними дослідженнями о 02.00 год виявлено, що площа ядер нейронів становила $98,33 \pm 5,40$ мкм² і була вірогідно більшою за аналогічну в інтактних тварин. Вказані зміни супроводжувалися збільшенням площі ядерця, яка становила $48,90 \pm 6,892$ мкм² ($r=0,87$) і площі цитоплазми нейронів, яка перебувала у межах $217,61 \pm 7,199$ мкм² ($r=0,91$). ЯЦС нейронів надзорних ядер гіпоталамуса о 02.00 год було нижчим від такого ж в інтактних тварин на $2,67 \pm 0,17\%$. Відзначено вірогідне зростання концентрації РНК в ядрах, ядерцях та цитоплазмі нейронів надзорних ядер гіпоталамуса щодо показників тварин попереднього часового інтервалу, які перебували за умов постійної темряви. Порівняно з денним періодом (14.00 год), до 02.00 год виявлено підвищення в нічний період спостереження ЯЦС у досліджуваних нейронах, яке становило $2,55 \pm 0,022$ од.

Висновки. 1. Тривалість фотоперіоду істотно впливає на добову активність надзорних ядер гіпоталамуса. 2. Постійна темрява (світлова депривація) не спричиняє інверсії ритму морфофункціональної активності досліджуваних нейронів, максимальні величини, як і в інтактних тварин, припадають на денний проміжок. 3. Світлова депривація викликає вірогідне збільшення площі нейронів, їх ядер, ядерця у нічний та денний інтервали спостереження. Водночас спостерігається зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, зниження концентрації РНК в ядрах та ядерцях нейронів надзорних ядер гіпоталамуса щурів у денний період доби.

Ключові слова:

надзорове ядро, морфофункціональний стан, світлова депривація.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №4 (74). С.61-67.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.4.74.2020.9

E-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ВЛИЯНИЕ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОНОВ СУПРАОПТИЧЕСКИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА КРЫС

А.В. Сметанюк, Р.Е. Булык, Т.С. Булык, М.И. Кривчанская

Ключевые слова:

супраоптическое ядро, морфофункциональное состояние, световая депривация.

Клиническая и экспериментальная патология 2020. Т.19, №4 (74). С.61-67.

Супраоптическое ядро (СОЯ) гипоталамуса является одним из ключевых нейросекреторных звеньев, обеспечивающих объединение нервных и эндокринных механизмов регуляции в общую нейроэндокринную систему, участвуя тем самым в реализации ответной реакции организма на стрессовые воздействия. Несмотря на глубокие и всесторонние исследования гипоталамуса, до настоящего времени нет единых представлений о его индивидуальной реактивности и степени вовлечения указанных структур в стрессовую реакцию, вызванную длительным пребыванием в условиях постоянной темноты (световой депривации).

Цель работы – изучить влияние световой депривации на морфофункциональное состояние супраоптического ядра гипоталамуса крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на нелинейных самцах белых крыс, разделенных на 2 группы (обычный световой режим и постоянная темнота соответственно), в каждой из которых забор биоматериала осуществляли в 14.00 ч и 02.00 ч с, который изучали с применением морфофункциональных и статистических методов исследования.

Результаты. Изучение морфометрических характеристик нейронов СОЯ гипоталамуса выявило суточную динамику показателей. При световом режиме 12.00С:12.00Т у крыс регистрируется суточный ритм морфофункциональной активности нейронов СОЯ с максимумом активности в дневное время.

При содержании животных в условиях постоянной темноты (00С:24.00Т) в 14.00 ч выявлено увеличение размеров их ядер на $21,1 \pm 2,4\%$ ($r=0,73$), вызванное увеличением площади ядрышек нейронов ($r=0,89$), которая составляла $61,94 \pm 7,07$ мкм². Привлекало внимание и достоверное снижение относительно интактных животных ядерно-цитоплазматического соотношения (ЯЦС), которое составляло $2,07 \pm 0,041$ ед. Световая депривация приводила в 14.00 ч к достоверному снижению концентрации РНК в ядрах на $35,3 \pm 2,1\%$, ядрышках – на $26,6 \pm 1,9\%$.

Проведенными исследованиями в 02.00 ч выявлено, что площадь ядер нейронов составила $98,33 \pm 5,40$ мкм² и была достоверно больше относительно аналогичной у интактных животных. Указанные изменения сопровождалось увеличением площади ядрышек, которая составляла $48,90 \pm 6,892$ мкм² ($r=0,87$) и площади цитоплазмы нейронов, которая находилась в пределах $217,61 \pm 7,19$ мкм² ($r=0,91$). ЯЦС нейронов СОЯ гипоталамуса в 02.00 ч было ниже такового у интактных животных на $2,67 \pm 0,17\%$. Отмечено достоверное возрастание концентрации РНК в ядрах, ядрышках и цитоплазме нейронов СОЯ гипоталамуса относительно показателей животных предыдущего временного интервала, которые находились в условиях постоянной темноты.

Сравнительно с дневным периодом (14.00 ч), до 02.00 ч выявлено повышение в ночной период наблюдения ЯЦС в исследуемых нейронах, которое составило $2,55 \pm 0,022$ ед.

Выводы. 1. Продолжительность фотопериода существенно влияет на суточную активность СОЯ гипоталамуса. 2. Постоянная темнота (световая депривация) не приводит к инверсии ритма морфофункциональной активности исследуемых нейронов, максимальные величины, как и у интактных животных, регистрируются в дневном промежутке. 3. Световая депривация вызывает достоверное увеличение площади нейронов, его ядер, ядрышек в ночной и дневной интервалы наблюдения. В то же время наблюдается уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения, снижение концентрации РНК в ядрах и ядрышках нейронов СОЯ гипоталамуса крыс в дневное время суток.

Key words:

supraoptic nucleus,
morphofunctional state,
light deprivation.

LIGHT DEPREVATION INFLUENCE ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF NEURONS OF THE HYPOTHALAMUS SUPRAOPTIC NUCLEI IN RATS

O.V. Smetaniuk, R.Ye. Bulyk, T.S. Bulyk, M.I. Kryvchanska

Clinical and experimental pathology 2020. Vol.19, №4 (74). P. 61-67.

The supraoptic nucleus (SON) of the hypothalamus is one of the key neurosecretory links that ensure the joining of the nervous and endocrine regulation mechanisms into the general neuroendocrine system, thereby participating in the realization of the body's response to experimental influences. Despite deep and comprehensive studies of the hypothalamus, until now there are no unified ideas about its individual reactivity and the degree of involvement of these structures in the stress response, caused by

prolonged exposure to constant darkness (light deprivation).

The aim of this work is to study the effect of light deprivation on the morphofunctional state of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in rats.

Material and methods. The experiments were carried out on nonlinear male white rats, which were divided into 2 series of studies, biomaterial sampling of which was taken at 14.00 and 02.00 h using morphofunctional and statistical research methods.

Results. The study of the morphometric characteristics of the neurons of the hypothalamus SON revealed the diurnal dynamics of indices. Under the light regime 12.00C:12.00T, a daily rhythm of the morpho-functional activity of SON neurons with a maximum activity is registered in rats in the daytime.

When the animals were kept under conditions of constant darkness (00C:24.00T), an increase in the size of its nucleus $21.1 \pm 2.4\%$ ($r=0.73$), caused by an increase in the area of the neuron nucleolus ($r=0.89$), which constituted $61.94 \pm 7.07 \mu\text{m}^2$, was revealed at 14.00. Attention was also drawn to a significant decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio (NCR) relative to intact animals, which constituted 2.07 ± 0.041 units. Light deprivation led at 14.00 to a significant RNA concentration decrease in the nucleus $35.3 \pm 2.1\%$, and in the nucleolus $26.6 \pm 1.9\%$.

The studies, carried out at 02.00 h, revealed that the area of the neuron nucleus was $98.33 \pm 5.40 \mu\text{m}^2$ and significantly larger than that in the intact animals. These changes were accompanied by an increase in the area of the nucleolus, which was $48.90 \pm 6.892 \mu\text{m}^2$ ($r=0.87$) and the area of the neuron cytoplasm, which was within $217.61 \pm 7.19 \mu\text{m}^2$ ($r=0.91$). The NCR of a neuron in the SON of the hypothalamus at 02:00 was lower than that in the intact animals $2.67 \pm 0.17\%$. A significant increase in RNA concentration in the nucleus, nucleolus and cytoplasm of neurons in the hypothalamic SON was noted relative to the indices of animals of the previous time interval, which were under conditions of constant darkness.

Compared to the daytime period (14.00 h), up to 02.90 h, NCR increase was revealed in the nighttime observation period in the neurons under study, which constituted 2.55 ± 0.022 units.

Conclusions. 1. Photoperiod duration significantly affects the daily activity of the hypothalamus SON. 2. Permanent darkness (light deprivation) does not lead to an inversion of the rhythm of the morphofunctional activity of the neurons under study, the maximum values, as in intact animals, are registered in the daytime interval. 3. Light deprivation causes a significant increase in the area of the neuron, its nucleus, nucleolus in the night and day intervals of observation. At the same time, a decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio, a decrease in the concentration of RNA in the nucleus and nucleolus of the neuron of SON of the hypothalamus of rats in the daytime is observed.

Вступ

На сьогодні біоритмічність визнана однією з основних властивостей усіх живих організмів. Вона є важливим механізмом регуляції функцій, які забезпечують здатність організмів підтримувати гомеостаз та пристосовуватись до змін навколишнього середовища [1, 4]. У ссавців місцем розташування головного пейсмейкера, що контролює циркадіанні ритми, є надперехресне (супрахізматичне) ядро гіпоталамуса [6]. Синхронізація пейсмейкера з геофізичних добовим циклом відбувається за допомогою освітлення [2,10]. Від надперехресного ядра гіпоталамуса інформація про освітленість поширюється до шишкоподібної залози (епіфіза мозку) [2,9]. Залоза є частиною системи, яка здатна сприймати зміни рівня освітленості навколишнього середовища і забезпечувати циркадіанні ритми функціонування організму, зокрема шляхом синтезу її провідного індолу – мелатоніну [1,5]. Показано, що секреція мелатоніну підпорядкована чітким добовим варіаціям із мінімальним значенням вдень і

максимумом близько 02.00 год [8]. Порушення світлового режиму (тривале освітлення, постійна темрява) є визначальним стресором, що призводить до розвитку десинхронозу [7].

Надзорове (супраоптичне) і паравентрикулярне (ПВЯ) ядра гіпоталамуса є ключовими нейросекреторними ланками, що забезпечують об'єднання нервових і ендокринних механізмів регуляції в загальну нейроендокринну систему, беручи участь у такий спосіб у реалізації відповідної реакції організму на стресорні впливи [11].

Механізми циркадіанної пейсмейкерної активності нейронних систем надперехресних ядер гіпоталамуса на сьогодні підлягають інтенсивним дослідженням. Незважаючи на глибокі і всебічні дослідження гіпоталамуса, дотепер немає єдиних уявлень про його індивідуальну реактивність і ступінь залучення клітинних структур у стресову реакцію, викликану тривалим перебуванням за умов постійної темряви (світлової депривації).

Мета роботи

Полягала в з'ясуванні впливу світлової депривації на морфофункціональний стан надзорових ядер гіпоталамуса щурів.

Матеріал та методи дослідження

Експериментальні тварини розподілені на 2 групи, у кожній з яких забір біоматеріалу здійснювався о 14.00 і о 02.00 год. Обрані терміни проведення експерименту зумовлені різною функціональною активністю шишкоподібної залози у вказані часові періоди доби.

Тварини 1-ї серії (інтактні) перебували 7 діб за умов звичайного світлового режиму (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 500 Лк). Щури 2-ї серії знаходилися в умовах постійної темряви – світлової депривації (моделювання гіперфункції шишкоподібної залози) протягом 7 діб.

Після закінчення 7-денного експерименту наступного дня о 14.00 і о 02.00 год здійснювали виведення тварин з експерименту шляхом декапітації під етаміналовим наркозом (40,0 мг/кг внутрішньочеревно). Мозок тварин негайно вилучали і поміщали у фіксатор Карнуа на 20 годин при кімнатній температурі. Після стандартної гістологічної обробки мозок заливали в парафін. Усі етапи експерименту проведено з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. та законам України.

Для вивчення морфометричних характеристик нейронів гіпоталамуса гістологічні зрізи завтовшки 7 мкм депарафінували в ксилолі, проводили регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), тричі відмивали у дистильованій воді і впродовж 48 год забарвлювали за методом Ейнарсона в розчині галоціанін-хромових галунів, що дає змогу виявляти нуклеїнові кислоти (здебільшого РНК) у нейронах. Потім зрізи тричі відмивали у дистильованій воді, дегідрували у висхідних концентраціях етанолу (70%, 96%, 100%), ксилолі і поміщали в канадський бальзам.

Морфометричний аналіз нейронів гіпоталамуса проводили на комп'ютерній системі цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) у видимому спектрі. Зображення, що отримується на мікроскопі AXIOSKOP, за допомогою відеокамери COHU-4922 (COHUInc., США) вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Аналіз зображення проводили в напівавтоматичному режимі за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина): інтерактивно визначали межі тіла нейрона, його ядра і ядерця.

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина) і EXCEL-2003 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (\bar{x}), її дисперсії і помилки середньої (S_x). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів досліджень у дослідних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стьюдента (t), після чого знаходили вірогідність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стьюдента. Вірогідними вважали значення, для яких $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Вивчення морфометричних характеристик нейронів надзорових ядер гіпоталамуса виявило добову динаміку показників. За стандартного світлового режиму у щурів реєструється добовий ритм морфофункціональної активності нейронів надзорових ядер із максимумом активності вдень (до 14.00 год).

Відомо, що серед зовнішніх геофізичних чинників найвагоміший вплив на роботу циркадіанного пейсмейкера здійснює освітленість. При утримуванні тварин в умовах постійної темряви о 14.00 год площа нейронів надзорових ядер гіпоталамуса наближена до аналогічної величини в інтактних щурів. Водночас нами виявлено зростання розмірів їх ядер на $21,1 \pm 2,4\%$ ($r=0,73$). Зміни розмірів ядер викликані збільшенням площі ядерця нейронів ($r=0,89$), яка становила $61,94 \pm 7,07$ мкм² і була значно більшою від такої ж в інтактних щурів. Привертало увагу і вірогідне зниження щодо інтактних тварин ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС), яке становило $2,07 \pm 0,041$ од. Водночас питомий об'єм ядерця перебував у межах $14,55 \pm 1,567$ од. і був вірогідно більшим щодо об'єму досліджуваної структури у нейронах інтактних тварин у денний період спостереження.

Світлова депривація призводила о 14.00 год до вірогідного зменшення концентрації РНК в ядрах на $35,3 \pm 2,1\%$, ядерцях – на $26,6 \pm 1,9\%$, водночас в цитоплазмі кількість РНК залишалася на рівні величин інтактних тварин (табл. 2).

Утримування тварин в умовах постійної темряви викликало також виражені зміни морфофункціонального стану нейронів надзорових ядер гіпоталамуса о 02.00 год. Так, площа ядер нейронів становила $98,33 \pm 5,40$ мкм² і була вірогідно більшою за аналогічну в інтактних тварин. Вказані зміни супроводжувалися збільшенням площі ядерця, яка становила $48,90 \pm 6,892$ мкм² ($r=0,87$) і площі цитоплазми нейронів, яка перебувала у межах $217,61 \pm 7,199$ мкм² ($r=0,91$). Відзначимо, що перебування тварин за умов світлової депривації не впливало на добовий ритм морфофункціональної активності нейронів надзорових ядер гіпоталамуса. Більшу їх активність, як і у тварин, які перебували за звичайного освітлення, реєстрували у денний період спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні зміни нейронів надзорового ядра гіпоталамуса у щурів, спричинені світловою депривацією($\bar{x}\pm Sx$)

Серії експериментальних тварин	Площа нейрона, мкм ²	Площа ядра нейрона, мкм ²	Площа ядерця нейрона, мкм ²	Площа цитоплазми нейрона, мкм ²	
1.	Інтактні, 14.00 год	305,67± 7,939	87,70 ± 6,016	36,68± 8,8038	217,98±5,930
	Інтактні, 02.00 год	273,89±4,298 $p_1<0,01$	74,47±1,262	31,05±4,448	199,42±4,172 $p_1<0,01$
2.	Світлова депривація, 14.00 год	320,23±9,192	106,14±5,440 $p<0,05$	61,94±7,065 $p<0,05$	204,09±6,022
3.	Світлова депривація, 02.00 год	315,94±9,553 $p<0,01$	98,33±5,400 $p<0,001$	48,90±6,892 $p<0,05$	217,61±7,599 $p<0,05$

Примітка: p – вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу; p_1 – вірогідність різниці щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії. У кожній серії по 20 тварин.

Таблиця 2

Добові коливання концентрації РНК у нейронах надзорового ядра гіпоталамуса у щурів при світловій депривації ($\bar{x}\pm Sx$)

Серії експериментальних тварин	Концентрація РНК в ядрі, о.о.щ.	Концентрація РНК в ядерці, о.о.щ.	Концентрація РНК у цитоплазмі, о.о.щ.	
1.	Інтактні, 14.00 год	0,187±0,0077	0,304±0,0121	0,070±0,0037
	Інтактні, 02.00 год	0,142±0,0024 $p_1<0,05$	0,333±0,0028 $p_1<0,05$	0,071±0,0022
2.	Світлова депривація, 14.00 год	0,121±0,0032 $p<0,001$	0,223±0,0084 $p<0,001$	0,077±0,0028
	Світлова депривація, 02.00 год	0,141±0,0039 $p_1<0,01$	0,259±0,0113 $p<0,001$ $p_1<0,05$	0,089±0,0033 $p<0,001$ $p_1<0,05$

Примітка: p – вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу; p_1 – вірогідність різниці щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії. У кожній серії по 20 тварин; о.о.щ. – одиниця оптичної щільності.

ЯЦС нейронів надзорних ядер гіпоталамуса о 02.00 год було нижчим від такого ж в інтактних тварин на 2,67±0,17%. Водночас питомий об'єм ядерця нейронів перевищував більш ніж удвічі аналогічний показник інтактних тварин.

Характеризуючи нічний етап експерименту, відзначимо вірогідне зростання концентрації РНК в ядрах, ядерцях та цитоплазмі нейронів надзорних ядер гіпоталамуса щодо показників тварин попереднього часового інтервалу, що перебували за умов постійної темряви. Нами виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією РНК в

ядрах та площею ядер ($r=0,33$), концентрацією РНК у ядерцях та площею ядерця ($r=0,30$), концентрацією РНК у цитоплазмі та площею останньої ($r=0,73$). У цьому добовому проміжку показники концентрації нуклеїнової кислоти в ядерцях досліджуваних структур були нижчими, а у цитоплазмі – вищими щодо величин інтактних тварин того ж часового інтервалу (табл. 2).

Порівняно з денним періодом (14.00 год), до 02.00 год виявлено підвищення в нічний період спостереження ЯЦС у досліджуваних нейронах, яке становило 2,55±0,022.

Висновки

1. Тривалість фотоперіоду істотно впливає на добову активність надзорних ядер гіпоталамуса.

2. Постійна темрява не спричинює інверсії ритму морфофункціональної активності досліджуваних нейронів, максимальні величини, як і в інтактних тварин, припадають на денний проміжок.

3. Світлова депривація викликає вірогідне збільшення площі нейронів, їх ядер, ядерця у нічний та денний інтервали спостереження. Водночас спостерігається зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, зниження концентрації РНК в ядрах та ядерцях нейронів надзорних ядер гіпоталамуса щурів у денний період доби.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується досліджувати вплив синтетичних пептидів шишкоподібної залози на морфофункціональну активність нейронів надзорних ядер гіпоталамуса для глибшого пізнання механізмів участі вказаних структур у регуляції нейроендокринних процесів при стресі і стрес-реактивності організму залежно від тривалості фотоперіоду.

Список літератури

1. Бондаренко ЛА, Губина-Вакулік ГИ, Геворкян АР. Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система: возрастные и хронобиологические аспекты. Харьков: С.А.М.; 2013. 264 с.
2. Тимофій ОВ, Булик РС, Ломакіна ЮВ. Ефекти мелатоніну на експресію гена c-Fos у нейронах медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів при зміненому фотоперіоді. Світ медицини та біології. 2015;2:188-92.
3. Bedont JL, Blackshaw S. Constructing the suprachiasmatic nucleus: a watchmaker's perspective on the central clockworks. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2015[cited 2020 Dec 12];9:74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424844/pdf/fnsys-09-00074.pdf> doi: 10.3389/fnsys.2015.00074
4. Заморский ИИ, Сопова ИЮ, Хавинсон ВХ. Влияние мелатонина и эпителиamina на содержание продуктов белковой и липидной пероксидации в коре больших полушарий и гиппокампе мозга крыс в условиях острой гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;154(7):59-61.
5. Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res*. 2012;52(2):217-27. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x
6. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2020 Dec 12];9(3):e92959. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962469/pdf/pone.0092959.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0092959
7. Арушанян ЭБ, Щетинин ЕВ. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2016.01.79-88>

8. Хавинсон ВХ, Линькова НС, Кветной ИМ, Кветная ТВ, Полякова ВО, Корф Х. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинеалоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;153(2):223-6.
9. Fernandez F, Lu D, Ha P, Costacurta P, Chavez R, Heller HC, et al. Circadian rhythm. Dysrhythmia in the suprachiasmatic nucleus inhibits memory processing. *Science*. 2014;346(6211):854-7. doi: 10.1126/science.1259652
10. Bedont JL, Newman EA, Blackshaw S. Patterning, specification, and differentiation in the developing hypothalamus. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4(5):445-68. doi: 10.1002/wdev.187
11. Wang JL, Lim AS, Chiang WY, Hsieh WH, Lo MT, Schneider JA, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol*. 2015;78(2):317-22. doi: 10.1002/ana.24432

References

1. Bondarenko LA, Gubina-Vakulik GI, Gevorkyan AR. Pineal'naya zheleza i gipotalamo-gipofizarno-tireoidnaya sistema: vozrastnye i khronobiologicheskie aspekty [Pineal gland and hypothalamic-pituitary-thyroid system: age and chronobiological aspects]. Khar'kov: S.A.M.; 2013. 264 p. (in Russian)
2. Timofei OV, Bulyk RYe, Lomakina YuV. Efekty melatoninu na ekspresiiu hena c-Fos u neuronakh medial'nogo dribnoklitynnogo sub'yadra paraventrykuliarnoho yadra hipotalamusa schuriv pry zminenomu fotoperiodi [Melatonin's effects on the c-fos gene expression in neurons of the medial small subnucleus of hypothalamus paraventricular nucleus of rats under altered light condition]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015;2:188-92. (in Ukrainian)
3. Bedont JL, Blackshaw S. Constructing the suprachiasmatic nucleus: a watchmaker's perspective on the central clockworks. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2015[cited 2020 Dec 12];9:74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424844/pdf/fnsys-09-00074.pdf> doi: 10.3389/fnsys.2015.00074
4. Zamorskiy II, Sopova IYu, Khavinson VKH. Vliyanie melatonina i epitalamina na sodержanie produktov belkovoy i lipidnoy peroksidatsii v kore bol'shikh polu-shariy i gippokampe mozga kryv v usloviyakh ostroy gipoksii [The effect of melatonin and epitalamin on the content of protein and lipid peroxidation products in the cerebral cortex and the hippocampus of rat brain in acute hypoxia]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012;154(7):59-61. (in Russian)
5. Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res*. 2012;52(2):217-27. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x
6. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2020 Dec 12];9(3):e92959. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962469/pdf/pone.0092959.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0092959
7. Arushanian EB, Schetinin EV. Melatonin kak universal'nyy modulyator lyubykh patologicheskikh protsessov [Melatonin as a universal modulator of any pathological processes]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016;60(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2016.01.79-88>

- 2991.2016.01.79-88 (in Russian)
8. Khavinson VKh, Lin'kova NS, Kvetnoy IM, Kvetnaya TV, Polyakova VO, KorfKh. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy peptidnoy regulyatsii sinteza melatonina v kul'ture pinealotsitov [Molecular Cellular Mechanisms of Peptide Regulation of Melatonin Synthesis in Pinealocyte Culture]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny. 2012;153(2):223-6. (in Russian)
 9. Fernandez F, Lu D, Ha P, Costacurta P, Chavez R, Heller HC, et al. Circadian rhythm. Dysrhythmia in the suprachiasmatic nucleus inhibits memory processing. Science. 2014;346(6211):854-7. doi: 10.1126/science.1259652
 10. Bedont JL, Newman EA, Blackshaw S. Patterning, specification, and differentiation in the developing hypothalamus. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2015;4(5):445-68. doi: 10.1002/wdev.187
 11. Wang JL, Lim AS, Chiang WY, Hsieh WH, Lo MT, Schneider JA, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. Ann Neurol. 2015;78(2):317-22. doi: 10.1002/ana.24432

Відомості про авторів:

Сметанюк О.В. – асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Булик Р.Є. – д.мед.н., проф., зав. кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Булик Т.С. – к.мед.н., доц. кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Кривчанська М.І. – к.мед.н., доц. кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сметанюк А.В. – ассистент кафедры медицинской биологии и генетики Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Булык Р.Е. – д.мед.н., проф., зав. кафедрой медицинской биологии и генетики Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Булык Т.С. – к.мед.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Кривчанская М.И. – к.мед.н., доц. кафедры медицинской биологии и генетики Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Smetaniuk O. V. – assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Bulyk R. Ye. Doctor of Medical sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Bulyk T. S. – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Kryvchanska M. I. PhD, Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2020 р.

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© О.В. Сметанюк, Р.Є. Булик, Т.С. Булик, М.І. Кривчанська, 2020

