

ХАРАКТЕР ЗМІН АКТИВНОСТІ ВЕЛИКОКЛІТИННИХ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА МОДИФІКАЦІЇ ФОТОПЕРІОДУ

О.В. Сметанюк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Однією з важливих ланок нейроендокринної системи гіпоталамуса є великоклітинні надзорні ядра, нейрони яких синтезують вазопресин і окситоцин, транспортують їх у нейрогіпофіз. Надперехресні ядра також беруть участь у забезпеченні нейроендокринної відповіді на різні види стресу – світловий, іммобілізаційний, травматичний, емоційний, больовий, гіпоксичний та стреси іншої етіології.

Механізми циркадианної пейсмеркерної активності нейронних систем надперехресних ядер гіпоталамуса на сьогодні підлягають інтенсивним дослідженням. Водночас відомості стосовно впливів модифікацій фотоперіоду (зокрема, постійного освітлення) на діяльність найбільш вразливих гіпоталамічних структур (надзорних ядер), які забезпечують послідовність нейроендокринних змін при стресі і впливають на стрес-реактивність організму, залишаються відносно обмеженими.

Мета роботи – з'ясувати вплив модифікацій фотоперіоду на морфофункціональний стан надзорних ядер гіпоталамуса щурів.

Матеріал та методи. Експерименти проведені на 40 нелінійних самцях білих щурів, яких розподілено на 2 серії досліджень. Збір біоматеріалу здійснювали о 14.00 і о 02.00 год, опрацьовували із застосуванням морфометричного, денситометричного та статистичного методів дослідження.

Результати. За стандартного світлового режиму у щурів реєструється добовий ритм морфофункціональної активності нейронів надзорних ядер із максимумом активності в денний час (до 14.00 год).

У тварин, які зазнали тривалої світлової експозиції, встановлено виражені зміни морфофункціонального стану нейронів надзорних ядер гіпоталамуса. Зокрема, о 02.00 год площа ядер нейронів становила $94,08 \pm 9,55$ мкм² і була вірогідно більшою, ніж в інтактних тварин. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення нейронів надзорних ядер гіпоталамуса о 02.00 год було нижчим від такого ж в інтактних тварин внаслідок зменшення питомого об'єму ядра. Порівняно з денним періодом (14.00 год), до 02.00 год виявлено зменшення площі тіл нейронів надзорних ядер гіпоталамуса, зумовлене вірогідним зменшенням площі ядер та ядерця клітин. Це стало причиною підвищення в нічний період спостереження ядерно-цитоплазматичного співвідношення у досліджуваних нейронах, яке становило $2,51 \pm 0,023$ од. Постійний світловий режим не спричиняє інверсії ритму морфо-функціональної активності досліджуваних нейронів.

Висновки. 1. Тривалість фотоперіоду істотно впливає на добову активність надзорних ядер гіпоталамуса, а постійний світловий режим не спричиняє інверсії ритму морфофункціональної активності досліджуваних нейронів.

2. Світловий стрес викликає вірогідне збільшення площі ядра та ядерця нейронів у нічний інтервал спостереження. Водночас спостерігається зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, підвищення концентрації РНК в ядерці та цитоплазмі нейрона надзорних ядер гіпоталамуса щурів у денний період доби.

Ключові слова:

надзорне ядро, морфофункціональний стан, стрес.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, № 4 (78). С. 87 - 92.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.11

E-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПРИ МОДИФИКАЦИИ ФОТОПЕРИОДА

А.В. Сметанюк

Одним из важных звеньев нейроэндокринной системы гипоталамуса являются крупноклеточные супраоптические ядра, нейроны которых синтезируют вазопресин и окситоцин, транспортируют их в нейрогипофиз. Супраоптические ядра также принимают участие в обеспечении нейроэндокринного ответа на различные виды стресса – световой, иммобилизационный, травматический, эмоциональный, болевой, гипоксический и стрессы другой этиологии.

Механизмы циркадианной пейсмеркерной активности нейронных систем супраоптических ядер гипоталамуса в настоящее время подлежат интенсивным

Ключевые слова:

супраоптическое ядро, морфофункциональное состояние, стресс.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, № 4 (78). С. 87 - 92.

исследованиям. В то же время сведения, касающиеся влияния модификаций фотопериода (в частности, постоянного освещения) на деятельность наиболее уязвимых гипоталамических структур (супраоптических ядер), обеспечивающих последовательность нейроэндокринных изменений при стрессе и стресс-реактивность организма, остаются относительно ограниченными.

Цель работы – выяснить влияние модификаций фотопериода на морфофункциональное состояние супраоптических ядер гипоталамуса крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 40 нелинейных самцах белых крыс, разделенных на 2 серии исследований. Забор биоматериала производили в 14.00 и в 02.00, обработку осуществляли с применением морфометрического, денситометрического и статистического методов исследования.

Результаты. При стандартном световом режиме у крыс регистрируется суточный ритм морфофункциональной активности нейронов супраоптических ядер гипоталамуса с максимумом активности в дневное время (до 14.00).

У животных, подвергшихся длительной световой экспозиции, установлены выраженные изменения морфофункционального состояния нейронов супраоптических ядер гипоталамуса. В частности, в 02.00 ч площадь ядер нейронов составила $94,08 \pm 9,55$ мкм² и была достоверно больше, чем у интактных животных

Ядерно-цитоплазматическое соотношение нейронов супраоптических ядер гипоталамуса в 02.00 ч было ниже такового в интактных животных вследствие уменьшения удельного объема ядер. По сравнению с дневным периодом (14.00), до 02.00 ч выявлено уменьшение площади тел нейронов супраоптических ядер гипоталамуса, обусловленное достоверным уменьшением площади ядер и ядрышек клеток. Это стало причиной повышения в ночной период наблюдения ядерно-цитоплазматического соотношения в исследуемых нейронах, которое составило $2,51 \pm 0,023$ ед. Постоянный световой режим не вызывает инверсии ритма морфофункциональной активности исследуемых нейронов.

Выводы. 1. Продолжительность фотопериода оказывает существенное влияние на суточную активность супраоптических ядер гипоталамуса, а постоянный световой режим не вызывает инверсии ритма морфофункциональной активности исследуемых нейронов.

2. Световой стресс вызывает вероятное увеличение площади ядер и ядрышек нейронов в ночной интервал наблюдения. В то же время наблюдается уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения, повышение концентрации РНК в ядрышках и цитоплазме нейронов супраоптических ядер гипоталамуса крыс в дневной период суток.

Key words:

supraorbital nucleus,
morpho-functional state,
stress.

Clinical and experimental
pathology 2021. Vol.20,
№ 4 (78). P. 87 - 92.

CHARACTER OF THE ACTIVITY CHANGES IN THE LARGE CELL NUCLEI OF THE RAT HYPOTHALAMUS AT PHOTOPERIOD MODIFICATION

O.V. Smetanyuk

One of the important links of the hypothalamus neuroendocrine system is the large cell supraorbital nuclei, the neurons of which synthesize vasopressin and oxytocin, transport them to the neurohypophysis. Supraorbital nuclei also take part in the provision of neuroendocrine response to various types of stress – light, immobilization, traumatic, emotional, painful, hypoxic and stresses of other etiologies.

The mechanisms of the circadian pacemaker activity of the neural systems of the supraorbital hypothalamus nuclei are currently under intensive investigation. At the same time, knowledge concerning the effects of photoperiod modifications (in particular, constant lighting) on the activity of the most vulnerable hypothalamic structures (supraorbital nuclei), which provide a sequence of neuroendocrine changes under stress and stress-reactivity of the body, remains relatively limited.

The purpose – to determine the influence of photoperiod modifications on the morpho-functional state of the supraorbital nuclei of the rat hypothalamus.

Material and methods. The experiments were conducted on 40 nonlinear male white rats, divided into 2 series of studies. Biomaterial sampling was carried out at 14.00 and 02.00 using morphometry, densitometry and statistics research methods.

Results. The circadian rhythm of the neurons' morpho-functional activity of the hypothalamus supraorbital nuclei with maximum activity at a day time (up to 14.00) is registered in rats under the standard light regime.

In animals, subjected to a prolonged light exposure, pronounced changes in morpho-functional state of the neurons of the hypothalamus supraorbital nuclei were established. In particular, at 02.00 h the area of the neuron nucleus was $94.08 \pm 9.55 \mu\text{m}^2$ and was probably larger than that in the intact animals. The nuclear-cytoplasmic ratio of the neurons in the hypothalamus supraorbital nuclei at 02.00 h was lower than that in the intact animals due to a decrease in the specific volume of the nucleus. In comparison with the daytime period (14.00 h), the decrease in the neurons' body area of the hypothalamus supraorbital nuclei, caused by the probable decrease in the area of the nucleus and nucleolus of cells, was detected by 02.00 h. This caused an increase of the nuclear-cytoplasmic ratio in the neurons under study, which made 2.51 ± 0.023 units. Constant light regime does not cause inversion of the rhythm of morpho-functional activity of the neurons under study.

Conclusions. 1. Photoperiod duration significantly influences upon the daily activity of the hypothalamus supraorbital nuclei, and constant light regime does not cause the rhythm inversion of morpho-functional activity of the studied neurons.

2. Light stress causes a probable increase in the area of the nucleus and nucleolus of neurons in the night interval of observation. At the same time, a decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio, an increase in the concentration of RNA in the nucleolus and cytoplasm of the neuron of the supraorbital nuclei of the rat hypothalamus are observed in the day time period.

Вступ

Багато фізіологічних та поведінкових процесів проявляють циркадіанні ритми, які генеруються внутрішніми хронометричними системами, біологічним годинником [1, 4]. У ссавців місцем розташування головного пейсмейкера, що контролює циркадіанні ритми, є надперехресне (супрахіазматичне) 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].

Однією з важливих ланок нейроендокринної системи гіпоталамуса є надзоріві (супраоптичні) ядра, нейрони яких синтезують вазопресин і окситоцин, транспортують їх в нейрогіпофіз, звідки вони згодом потрапляють у кровотік [11]. Надперехресні ядра також беруть участь у забезпеченні нейроендокринної відповіді на різні види стресу – іммобілізаційний, травматичний, емоційний, больовий, гіпоксичний, світловий та стреси іншої етіології.

Механізми циркадіанної пейсмейкерної активності нейронних систем надперехресних ядер гіпоталамуса на сьогодні підлягають інтенсивним дослідженням. Водночас відомості, що стосуються впливів модифікацій фотоперіоду (зокрема, постійного освітлення) на діяльність

найбільш вразливих гіпоталамічних структур (надзорівіх ядер), які забезпечують послідовність нейроендокринних змін при стресі і стрес-реактивність організму, залишаються відносно обмеженими.

Мета роботи

З'ясувати вплив світлового стресу на морфофункціональний стан надзорівіх ядер гіпоталамуса щурів.

Матеріал та методи дослідження

Експериментальні тварини поділені на 2 серії досліджень, 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 постійного освітлення (моделювання гіпофункції 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 внутрішньочеревинно). Мозок тварин негайно вилучали і поміщали в 10,0% розчин формаліну в 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,2) на 20 годин при кімнатній температурі. Після стандартної процедури зневоднення і просочення хлороформом і парафіном мозок заливали в парафін. Усі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин.

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 (COHU Inc., 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 Стюдента (t), після чого знаходили вірогідність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стюдента. 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 з максимумом активності в денний час (до 14.00 год).

Відомо, що середзовнішніх геофізичних чинників найвагоміший вплив на роботу циркадіанного пейсмейкера здійснює освітленість. При утримуванні тварин в умовах постійного освітлення о 14.00 год площа нейронів надзорових ядер гіпоталамуса наближена до аналогічної величини в інтактних щурів. Водночас нами виявлено зростання розмірів їх ядер на $17,9 \pm 2,1\%$ ($r=0,79$). Зміни розмірів ядер викликані збільшенням площі ядерця нейронів ($r=0,89$), яка становила $68,13 \pm 8,97$ мкм² і була більшою від такої ж в інтактних щурів майже вдвічі. Привертало увагу і вірогідне зниження щодо інтактних тварин ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) на $17,2 \pm 1,3\%$, яке становило $2,41 \pm 0,030$ од. Водночас питомий об'єм ядерця перебував у межах $11,11 \pm 1,523$ од. і був вірогідно більшим щодо об'єму у нейронах інтактних тварин у денний період спостереження.

Світловий стрес призвів о 14.00 год до вірогідного зменшення концентрації РНК в ядрах на $18,7 \pm 1,5\%$, водночас в ядерцях та цитоплазмі кількість РНК вірогідно більша від величин інтактних тварин (табл. 2).

Утримування тварин в гіперліюмінізованих умовах викликало виражені зміни морфофункціонального стану нейронів надзорових ядер гіпоталамуса. Зокрема, 02.00 год площа ядер нейронів становила $94,08 \pm 9,55$ мкм² і була вірогідно більшою за аналогічну в інтактних тварин. Вказані зміни супроводжувалися збільшенням площі ядерця удвічі ($r=0,91$). Водночас площа цитоплазми нейронів становила $200,82 \pm 9,071$ мкм² і була наближеною до такої у тварин, яких утримували за стандартного режиму освітлення. Відзначимо, що перебування тварин за умов гіперліюмінізованих умов 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 світловим стресом ($\bar{x} \pm S_x$)

Серії експериментальних тварин	Площа нейронів, мкм ²	Площа ядер нейронів, мкм ²	Площа ядерця нейронів, мкм ²	Площа цитоплазми нейронів, мкм ²	
1.	Інтактні, 14.00 год	$305,67 \pm 7,939$	$87,70 \pm 6,016$	$36,68 \pm 8,8038$	$217,98 \pm 5,930$
	Інтактні, 02.00 год	$273,89 \pm 4,298$ $p_1 < 0,01$	$74,47 \pm 1,262$	$23,05 \pm 1,448$ $p_1 < 0,01$	$199,42 \pm 4,172$ $p_1 < 0,01$
2.	Постійне освітлення, 14.00 год	$306,50 \pm 11,338$	$103,39 \pm 7,051$ $p < 0,05$	$68,13 \pm 8,970$ $p < 0,05$	$203,11 \pm 7,101$
	Постійне освітлення, 02.00 год	$294,89 \pm 16,369$	$94,08 \pm 9,546$ $p < 0,05$	$47,61 \pm 12,284$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$200,82 \pm 9,071$

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.

ЯЦС нейронів надзорних ядер гіпоталамуса о 02.00 год було нижчим від такого в інтактних тварин на $4,2 \pm 0,24\%$ внаслідок зменшення питомого об'єму ядер.

Характеризуючи нічний етап експерименту, відзначимо, що як і у тварин, яких утримували за звичайного фотоперіоду, вища концентрація РНК у нейронах надзорних ядер гіпоталамуса зареєстрована також о 14.00. Нами виявлено прямий

кореляційний зв'язок між концентрацією РНК в ядрах та площею ядер ($r=0,32$), концентрацією РНК у ядерцях та площею ядерця ($r=0,29$), концентрацією РНК у цитоплазмі та площею останньої ($r=0,75$). У цьому добовому проміжку показники концентрації нуклеїнової кислоти у компонентах досліджуваних структур були вищими щодо величин інтактних тварин того ж часового інтервалу (табл. 2).

Таблиця 2

Добові коливання концентрації РНК у нейронах надзорного ядра гіпоталамуса щурів при дії постійного освітлення ($\bar{x} \pm S_x$)

Серії експериментальних тварин		Концентрація РНК в ядрах, о.о.щ.	Концентрація РНК в ядерцях, о.о.щ.	Концентрація РНК у цитоплазмі, о.о.щ.
1.	Інтактні, 14.00 год	$0,187 \pm 0,0077$	$0,304 \pm 0,0121$	$0,070 \pm 0,0037$
	Інтактні, 02.00 год	$0,142 \pm 0,0024$ $p_1 < 0,05$	$0,333 \pm 0,0028$ $p_1 < 0,05$	$0,071 \pm 0,0022$
2.	Постійне освітлення, 14.00 год	$0,152 \pm 0,0058$ $p < 0,05$	$0,364 \pm 0,0434$ $p < 0,05$	$0,091 \pm 0,0043$ $p < 0,05$
	Постійне освітлення, 02.00 год	$0,144 \pm 0,0073$	$0,329 \pm 0,0339$ $p_1 < 0,05$	$0,087 \pm 0,0045$ $p < 0,05$

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; о.о.щ. – одиниця оптичної щільності.

Порівняно з денним періодом (14.00 год), до 02.00 год виявлено зменшення площі тіл нейронів надзорних ядер гіпоталамуса, зумовлене вірогідним зменшенням площі ядер та ядерця клітин ($r=0,89$). Це стало причиною підвищення в нічний період спостереження ЯЦС у досліджуваних нейронах, яке становило $2,51 \pm 0,023$ од.

Висновки

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

2. Постійний світловий режим не спричиняє інверсії ритму морфологічної активності досліджуваних нейронів.

3. Світловий стрес викликає вірогідне збільшення площі ядра та ядерця нейронів у нічний інтервал спостереження. Водночас спостерігається зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, підвищення концентрації РНК в ядерці та цитоплазмі нейрона надзорних ядер гіпоталамуса щурів у денний період доби.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується досліджувати вплив мелатоніну на морфологічну 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-Вакулик ГИ, Геворкян АР. Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная
Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

система: возрастные и хронобиологические аспекты. Харьков; 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 2021 Jan 11];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 эпิตаламина на содержание продуктов белковой и липидной перекисидации 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. Extrapeineal 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 2021 Jan 17];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: 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 пинеалитов. Бюллетень экспериментальной биологии и
ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

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
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 2021 Jan 17];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: 10.25557/0031-2991.2016.01.79-88 (in Russian)
8. Khavinson VKh, Lin'kova NS, Kvetnoy IM, Kvetnaya TV, Polyakova VO, Korf Kh. 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 meditsiny*. 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

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*; 2013. 264 p. (in Russian)
2. Timofei OV, Bulyk RYe, Lomakina YuV. Efekty melatoninu na ekspresiiu hena c-fos u neironakh medialnogo dribnoklitynnogo sub'iadra paraventrykuliarnogo yadra hipotalamusa shchuriv 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]. *World of Medicine and Biology*. 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 2021 Jan 11];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 krys v usloviyakh ostroy gipoksii [The effect of melatonin and epithalamin on the content of protein and lipid peroxidation

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

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

Information about the author:

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

Стаття надійшла до редакції 02.08.2021 р.

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© О.В. Сметанюк, 2021

