

ЕФЕКТИ СВІТЛОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НЕЙРОНІВ СУПРАХІАЗМАТИЧНИХ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ

Т.М.Бойчук, А.В. Абрамов¹, Р.Є. Булик

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя¹

Ключові слова:
супрахіазматичні
ядра, гіпо-
таламус,
морфофункціо-
нальний стан,
світлова
депривація.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.16-21.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.150

E-mail: bulyk@
bsmu.edu.ua

Мета роботи - з'ясувати морфофункціональний стан супрахіазматичних ядер гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби та активність нейронів вказаних ядер за умов світлової депривації.

Матеріали і методи. Експерименти проведені на 48 статевозрілих самцях безпородних білих щурів, які поділені на 2 серії досліджень. Забір біоматеріалу здійснювався о 14.00 і о 02.00 год. Тварини 1-ої серії перебували 7 діб за умов звичайного світлового режиму (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 500 Лк). Тварини серії №2 перебували за умов світлової депривації (постійної темряви) протягом 7-ми діб. Після закінчення 7-денного експерименту наступного дня о 14.00 і о 02.00 год здійснювали виведення тварин з експерименту шляхом одномоментної декапітації під етаміналовим наркозом (40,0 мг/кг внутрішньочеревинно). Морфометричний і денситометричний аналіз нейронів гіпоталамуса і кількісний аналіз вмісту в них РНК проводили на комп'ютерній системі цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) у видимому спектрі. 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 вибірок усіх показників розраховували значення середнього арифметичного, середньоквадратичного відхилення та похибки середнього.

Результати. Вивчення морфометричних характеристик нейронів СХЯ гіпоталамуса виявило добову динаміку показників. Так, порівняно з денним періодом (14.00 год), до 02.00 год відмічали вірогідне збільшення (на $7,8 \pm 1,5\%$) площі тіла нейронів СХЯ, зумовлене зростанням площі ядра клітин. Моделювання підвищеної мелатонін-продукувальної активності шишкоподібної залози характеризувалося більш глибокими проявами о 02.00 год, порівняно з 14.00 год. Зокрема, морфометрично це проявлялося вірогідним зниженням площі нейрона на $21,89 \pm 3,26\%$. Це зумовлено вірогідним зменшенням площі його ядра на $25,67 \pm 4,01\%$ та цитоплазми - на $16,38 \pm 2,12\%$. Не зважаючи на зменшення площі нейрона і його компонентів, у нічний період в ядрі реєстрували вірогідно вищу концентрацію РНК (на $11,43 \pm 1,25\%$) внаслідок її підвищення в ядерці (на $12,24 \pm 1,09\%$). Паралельно вміст РНК вірогідно зростав і в цитоплазмі, де її концентрація становила $0,168 \pm 0,0018$ од. опт. щільності.

Висновки. Тривалість фотоперіоду істотно впливає на фоторецепторні пейс-мекери супрахіазматичних ядер гіпоталамуса щурів. Світлова депривація по-різному віддзеркалюється на морфофункціональній активності пейс-мекера циркадіанного періодизму, а саме: вдень - знижує, а вночі - підвищує її. Крім того, утримування тварин за умов постійної темряви призводить до згладжування добових відмінностей площі тіла нейрона СХЯ, порівняно з інтактними тваринами.

Ключевые слова:
супрахиазматиче-
ские ядра, гипо-
таламус,
морфофунк-
циональное
состояние,
световая
депривация.

ЭФФЕКТЫ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОНОВ СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОМ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА КРЫС

Т.Н. Бойчук, А.В. Абрамов, Р.Е. Булик

Цель работы - исследовать морфофункциональное состояние супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс в разные промежутки времени и активность нейронов указанных ядер в условиях световой депривации.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 48 половозрелых самцах беспородных белых крыс, которые разделены на 2 серии исследований. Забор биоматериала осуществлялся в 14.00 и в 02.00 ч. Животные первой серии находились 7 суток в условиях обычного светового режима (свет с 08.00 до 20.00, освещенность люминесцентными лампами на уровне клеток 500 Лк). Животные серии №2 находились в условиях световой депривации (постоянной темноты) в течение

7-ми суток. После окончания 7-дневного эксперимента на следующий день в 14.00 и в 02.00 ч осуществляли выведение животных из эксперимента путем одномоментной декапитации под этиминаловым наркозом (40,0 мг / кг внутривенно). Морфометрический и денситометрический анализ нейронов гипоталамуса и количественный анализ содержания в них РНК проводили на компьютерной системе цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия) в видимом спектре. Полученные экспериментальные данные обрабатывали на персональных компьютерах пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия) и Excel-2003 (Microsoft Corp., США). Для выборок всех показателей рассчитывали значение среднего арифметического, среднеквадратического отклонения и погрешности среднего.

Результаты. Изучение морфометрических характеристик нейронов СХЯ гипоталамуса выявило суточную динамику показателей. Так, по сравнению с дневным периодом (14.00), к 02.00 ч отмечали достоверное увеличение (на $7,8 \pm 1,5\%$) площади тела нейронов СХЯ, обусловленное увеличением площади ядра клеток. Моделирование повышенной мелатонин-образовательной активности шишковидной железы характеризовалось более глубокими проявлениями в 02.00 ч, по сравнению с 14.00. В частности, морфометрически это проявлялось достоверным снижением площади нейрона на $21,89 \pm 3,26\%$, что обусловлено возможным уменьшением площадей его ядра на $25,67 \pm 4,01\%$ и цитоплазмы - на $16,38 \pm 2,12\%$. Несмотря на уменьшение площади нейрона и его компонентов, в ночное время в ядре регистрировали достоверно высокую концентрацию РНК (на $11,43 \pm 1,25\%$) вследствие ее повышения в ядрышке (на $12,24 \pm 1,09\%$). Параллельно содержание РНК достоверно возрастало и в цитоплазме, где ее концентрация составляла $0,168 \pm 0,0018$ ед. опт. плотности.

Выводы. Продолжительность фотопериода существенно влияет на фоторецепторные пейсмекера супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс. Световая депривация по-разному отображается на морфофункциональной активности пейсмекера циркадианного периодизма, а именно: днем - снижает, а ночью - повышает ее. Кроме того, содержание животных в условиях постоянной темноты приводит к сглаживанию суточных различий площади тела нейрона СХЯ по сравнению с интактными животными.

LIGHT DEPRIVATION EFFECTS ON NEURONS' MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF SUPRACHIASMATIC NUCLEI OF RAT HYPOTHALAMUS

T.M.Boichuk, A.V.Abramov, R.Ye.Bulyk

Objective. To study morphofunctional condition of suprachiasmatic nuclei of rat hypothalamus in different time intervals and neurons' activity of the indicated nuclei under conditions of light deprivation.

Material and methods. Experiments were carried out on 48 sexually mature males of not thoroughbred white rats divided into 2 series of investigation. Biomaterial taking was fulfilled at 14.00 and 02.00 hour. Animals of the first series were 7 days under conditions of usual light regimen (light from 08.00 to 20.00, illumination with fluorescent lighting 500 lx on the level of cages). Animals of series №2 were under conditions of light deprivation (constant darkness) during 7 days. Animals were taking out from the experiment by means of one moment decapitation under ethaminal narcosis (40.0mg/kg intraperitoneally) on the following day at 14.00 and 02.00 after completion of the 7-days experiment. Morphometric and densitometric analysis of the hypothalamus neurons and quantity analysis of the RNA content in them were conducted on computer system of digital analysis of VIDAS-2.5 image (Kontron Elektronik, Germany) in visible spectrum. The experimental data obtained were processed on personal computers with the package of applied and statistical programs VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Germany) and Excel-2003 (Microsoft Corp., USA). Arithmetical mean value, average square deviation and average error were calculated to choose all indices.

Results. Investigation of morphometric characteristic of neurons of the hypothalamus SCN detected daily dynamics of indices. Thus, reliable increase ($7.8 \pm 1.5\%$) of the body square of SCN neurons, stipulated with an increase of the nuclei square of the cells, was noted by 02.00 hour in comparison with the daily period (14.00). Modelling of an increased melatonin-forming activity of the pineal gland was characterized with deeper manifestations at 02.00 hour in comparison with 14.00. In particular, morphometrically

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65), Ч.2.-С.16-21.

Key words:

suprachiasmatic nuclei, hypothalamus, morphofunctional condition, light deprivation.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.2- P.16-21.

it manifested with reliable decrease of the neuron square $21.89 \pm 3.26\%$, stipulated with possible decrease of its nuclei squares $25.67 \pm 4.01\%$ and cytoplasm - $16.38 \pm 2.12\%$. Despite the decrease of the neuron square and its components, reliable higher RNA concentration ($11.43 \pm 1.25\%$) due to its increase in nuclei ($12.24 \pm 1.09\%$) was registered at night time. In parallels RNA content reliably increased and in cytoplasm, where its concentration constituted $0,168 \pm 0,0018$ un. of opt. density.

Conclusions. Photoperiod duration significantly influences on pacemaker photoreceptors of the suprachiasmatic nuclei of rat hypothalamus. Light deprivation is differently reflected on morphofunctional activity of the pacemaker of the circadian periodism (cyclicality), namely: in day time it decreases it and at night - increases. Besides, keeping animals under conditions of constant darkness results in smoothing out of daily differences of the body square of SCN neuron in comparison with the intact animals.

Вступ

Одним з актуальних напрямків сучасної науки є вивчення теоретичних і практичних проблем хронобіології і хрономедицини. Зростання підвищеного інтересу до хронобіологічних досліджень зумовлено накопиченням даних, що незаперечно свідчать про зв'язок порушень часової організації функцій організму з виникненням різних патологічних станів [8].

Функціонування багатьох органів і систем організму людини забезпечується особливою циркадіанною програмою, в якій основним водієм (пейсмейкером) біологічного ритму є супрахіазматичне ядро (СХЯ) гіпоталамуса [5, 10, 11]. Завдяки йому відбувається адаптація внутрішнього світу організму до мінливих умов зовнішнього середовища. Чинники, які впливають на ритмічність процесів, що відбуваються в живому організмі, названі синхронізаторами, серед яких до найважливіших належать зміна світла і темряви, тривалість фотоперіоду [3, 6]. Світловий сигнал сприймається сітківкою ока, звідки по ретиногіпоталамічному шляху надходить у СХЯ гіпоталамуса [2], а згодом поширюється до шишкоподібної залози (епіфіза мозку) [3, 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, 4]. Показано, що секреція мелатоніну підпорядкована чітким добовим варіаціям з мінімальним значенням вдень і максимумом близько 02.00 год [8]. Пригнічення синтезу мелатоніну світлом використовується як експериментальна модель гіпопінеалізму, а стимуляцію продукції мелатоніну темрявою застосовують як експериментальну модель гіперфункції шишкоподібної залози [2, 7].

Незважаючи на підвищену зацікавленість науковців до вивчення ритмічної діяльності біологічних органів та систем, багато питань щодо морфофункціональної характеристики структур головного мозку, причетних до формування біологічних ритмів, залишаються нез'ясованими.

Мета роботи

З'ясуванні морфофункціонального стану супрахіазматичних ядер гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби та активності нейронів вказаних ядер за умов світлової депривації.

Матеріал і методи дослідження

Експерименти проведені на 48 статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в твариннику при сталій температурі, вологості повітря та вільному доступі до води й їжі. Об'єктом дослідження в експериментальних тварин обрано морфофункціональний стан супрахіазматичних ядер гіпоталамуса у різні проміжки доби.

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-ої 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). Тварини серії №2 перебували за умов світлової депривації (постійної темряви) протягом 7-ми діб. Після закінчення 7-денного експерименту наступного дня о 14.00 і о 02.00 год здійснювали виведення тварин з експерименту шляхом одномоментної 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 парфін. Всі 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, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 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 і денситометричних 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 галоціанінхромових галунів, що дозволяє 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 і денситометричний аналіз нейронів гіпоталамуса і кількісний аналіз вмісту в них РНК 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) та оцифровували за денситометричною шкалою з 256 градаціями сірого кольору. Аналіз зображення проводили в напівавтоматичному режимі за допомогою пакету прикладних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина): інтеграційно визначалися межі тіла нейрона, його ядра і ядерця, а потім автоматично реєструвалися площа виділених об'єктів, концентрація і вміст РНК у них. На підставі цих показників обчислювалася концентрація РНК у виділених структурах нейронів K_i (умовних одиниць оптичної щільності - ООЩ): $K_i = \lg(D_i/D_0)$, і вміст РНК у виділених структурах нейронів C_i (одиниць оптичної щільності - ООЩ): $C_i = S_i * \lg(D_i/D_0)$, де S_i - площа структури нейрона (мкм²), а D_i і D_0 - показники оптичної щільності виділених структур нейронів і

міжклітинної речовини ("фон" препарату), відповідно.

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 СХЯ гіпоталамуса виявило добову динаміку показників. Так, порівняно з денним періодом (14.00 год), до 02.00 год відмічали вірогідне збільшення (на $7,8 \pm 1,5\%$) площі тіла нейронів СХЯ, зумовлене зростанням площі ядра клітин. У свою чергу, збільшення площі ядра нейрона зумовлено вірогідним зростанням площі його ядерця, яка становила $5,60 \pm 0,237$ мкм² (табл.). При цьому в нічний період спостереження

Таблиця

Морфометрична характеристика нейронів супрахізматичного ядра гіпоталамуса у щурів, які перебували за світлової депривації ($\bar{x} \pm S_x$)

Серії експериментальних тварин	Площа нейрона, мкм ²	Площа ядра нейрона, мкм ²	Площа ядерця нейрона, мкм ²	Площа цитоплазми нейрона, мкм ²
Інтактні, 14.00 год	$44,28 \pm 0,557$	$25,38 \pm 0,397$	$4,42 \pm 0,069$	$18,90 \pm 0,336$
Інтактні, 02.00 год	$47,72 \pm 1,262$ *	$30,24 \pm 0,897$ *	$5,60 \pm 0,237$ *	$17,70 \pm 0,658$
Світлова депривація, 14.00 год	$38,05 \pm 0,730$ *	$25,91 \pm 0,610$	$4,51 \pm 0,106$	$11,33 \pm 0,372$ *
Світлова депривація, 02.00 год	$37,27 \pm 0,361$ **	$22,48 \pm 0,258$ **	$3,92 \pm 0,045$ **	$14,80 \pm 0,202$ **

Примітка: вірогідні ($p < 0,05$) зміни щодо параметрів: інтактних тварин о 14.00 год (*) та о 02.00 год (**)

ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) в пейсмерних нейронах становило $1,7 \pm 0,05\%$ і вірогідно більше, ніж у денний проміжок. Водночас питомий об'єм ядра нейрона зростав на $18,2 \pm 2,16\%$, а цитоплазми, навпаки, знижувався на $14,2 \pm 1,98\%$. Ці зміни поєднувалися зі зростанням концентрації РНК у самих ядрах на $7,3 \pm 1,5\%$, а також із підвищенням концентрації РНК в ядерцях нейронів на $8,5 \pm 1,7\%$ і займаній ними площі на $26,5 \pm 5,2\%$ порівняно з денним періодом.

Отримані величини свідчать про підвищення функціональної і синтетичної активності нейронів СХЯ в інтактних щурів у нічний період доби. З метою виявлення місця і ролі провідного нейроендокринного трансдуктора білядобового періодизму - шишкоподібної залози у функціонуванні головного пейсмерка циркадіанних ритмів - СХЯ гіпоталамуса, нами проведено морфометричне дослідження вказаних ядер за умов світлової депривації (постійної темряви - моделювання тваринам епіфізарної гіперфункції).

Моделювання підвищеної мелатонін-продукуваль-

ної активності шишкоподібної залози характеризувалося більш глибокими проявами о 02.00 год, порівняно з 14.00 год. Зокрема, морфометрично це проявлялося вірогідним зниженням площі нейрона на $21,89 \pm 3,26\%$. Це зумовлено вірогідним зменшенням площі його ядра на $25,67 \pm 4,01\%$ та цитоплазми - на $16,38 \pm 2,12\%$ (табл.). ЯЦС становило $1,52 \pm 0,018$ од, питомий об'єм ядра нейрона - $60,30 \pm 0,679\%$, а цитоплазми - $39,70 \pm 0,561\%$ від загального об'єму клітини.

Не зважаючи на зменшення площі нейрона і його компонентів, у нічний період в ядрі реєстрували вірогідно вищу концентрацію РНК (на $11,43 \pm 1,25\%$) внаслідок її підвищення в ядерці (на $12,24 \pm 1,09\%$). Паралельно вміст РНК вірогідно зростав і в цитоплазмі, де її концентрація становила $0,168 \pm 0,0018$ о.о.щ.

Можна припустити, що світлова депривація (індукція синтезу мелатоніну) по-різному впливає на морфофункціональну активність пейсмерка циркадіанного періодизму, а саме: вдень - знижує, а вночі - підвищує її. Крім того, постійна темрява призводить до згладжу-

вання добових відмінностей площі тіла нейрона СХЯ порівняно з інтактними тваринами.

Висновки

Тривалість фотоперіоду істотно впливає на фоторецепторні пейсмерери супрахіазматичних ядер гіпоталамуса шурів. Світлова депривація по-різному віддзеркалюється на морфофункціональній активності пейсмерера циркадіанного періодизму, а саме: вдень - знижує, а вночі - підвищує її. Крім того, утримування тварин за умов постійної темряви призводить до згладжування добових відмінностей площі тіла нейрона СХЯ, порівняно з інтактними тваринами.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується досліджувати вплив синтетичних пептидів шишкоподібної залози на морфофункціональну активність нейронів СХЯ для глибшого пізнання механізмів участі вказаних структур у регуляції циркадіанних ритмів шурів.

Список літератури

1. Арушанян ЭБ, Щетинин ЕВ. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016;60(1):79-88.
2. Караченцев ЮИ, Кравчун НА, редакторы. Шишковидная железа и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: возраст и хронобиологические аспекты. Харьков: С.А.М.; 2013. 264 с.
3. Заморский ИИ, Сопова ИЮ, Хавинсон ВХ. Влияние мелатонина и эпителиаламина 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.
4. 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.
5. Тимофій ОВ, Булик РС, Ломакіна ЮВ. Ефекти мелатоніну на експресію гена c-fos у нейронах медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса шурів при зміненому фотоперіоді. Світ медицини та біології. 2015;11(2-2):188-92.
6. Bedont JL, Blackshaw S. Constructing the suprachiasmatic nucleus: a watchmaker's perspective on the central clock works. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2015[cited 2018 Aug 23];9:74. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00074/full> doi: 10.3389/fnsys.2015.00074
7. 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
8. 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
9. 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
10. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through retinohypothalamic pathway independent

Відомості про авторів:

Бойчук Т.М. - д.мед.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", професор кафедри гістології, цитології та ембріології.

of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2018 Aug 23];9(3):e92959. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092959> doi: 10.1371/journal.pone.0092959

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. Arushanian EB, Schetinin EV. Melatonin kak universal'nyy moduljator ljubyh patologicheskikh processov [Melatonin as a universal modulator of any pathological processes]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016;60(1):79-88. (in Russian).
2. Karachencev Yul, Kravchun NA, redaktory. Shishkovidnaja zheleza i gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovaja sistema: vozrast i hronobiologicheskie aspekty [Pineal gland and hypothalamo-pituitary-adrenal system: age and chronobiological aspects]. *Har'kov: S.A.M.*; 2013. 264 p. (in Russian).
3. Zamorskii II, Sopova IYu, Khavinson VKh. Vlijanie melatonina i jepitalamina na sodержanie produktov belkovej i lipidnoj peroksidacii v kore bol'shih polusharij i gippokampe mozga kryс v uslovijah ostroj gipoksii [Effects of melatonin and epithalamin on the content of protein and lipid peroxidation products in rat cortex and hippocampus under conditions of acute hypoxia]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;154(7):59-61. (in Russian).
4. Khavinson VKh, Linkova NS, Kvetnoy IM, Kvetnaia TV, Polyakova VO, Korf HW. Molekuljarno-kletochnye mehanizmy peptidnoj reguljicii sinteza melatonina v kult'ure pinealocitov [Molecular cellular mechanisms of peptide regulation of melatonin synthesis in pinealocyte culture]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;153(2):223-6. (in Russian).
5. Timofei OV, Bulyk RYe, Lomakina YuV. Efekty melatoninu na ekspresiiu hena c-fos u neuronakh medial'noho dribnoklitynnoho 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]. *World of Medicine and Biology*. 2015;11(2-2):188-92. (in Ukrainian).
6. Bedont JL, Blackshaw S. Constructing the suprachiasmatic nucleus: a watchmaker's perspective on the central clock works. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2015[cited 2018 Aug 23];9:74. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00074/full> doi: 10.3389/fnsys.2015.00074
7. 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
8. 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
9. 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
10. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One* [Internet]. 2014[cited 2018 Aug 23];9(3):e92959. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092959> doi: 10.1371/journal.pone.0092959
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

Абрамов А.В. - д.мед.н., професор кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.
Булик Р.Є. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної біології та генетики Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Сведения об авторах:

Бойчук Т.Н. - д.мед.н., профессор, ректор Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.
Абрамов А.В. - д.мед.н., профессор кафедры патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета.
Булык Р.Е. - д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии и генетики Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Information about the authors:

Boychuk T.M. - doctor of medical sciences, professor, rector of the State Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology.
Abramov A.V. - doctor of medical sciences, professor of the Department of Pathological Physiology of the Zaporizhia State Medical University.
Bulyk R.Ye. - doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 3.08.2018

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© Т.М.Бойчук, А.В. Абрамов, Р.Є. Булик, 2018