

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНА *c-fos* У ВЕЛИКОКЛІТИННИХ ЯДРАХ ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА МОДИФІКАЦІЙ ФОТОПЕРІОДУ**Федоряк І.В.**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: ген *c-fos*, білок *c-Fos*, пришлуночкове ядро, гіпоталамус, постійне освітлення, світлова депривація.Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 1 (117). С. 52-57.**DOI:** 10.24061/2413-
0737.30.1.117.2026.8**E-mail:**
bulyk@bsmu.edu.ua
igorfed1987@gmail.com**Мета роботи** - з'ясувати динаміку експресії гена *c-fos* у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса щурів за модифікацій фотоперіоду.**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проведено на самцях білих щурів, яких розподілено на три групи (у кожній по дві підгрупи). Тварин утримували 14 діб за умов: 1-ї групи – стандартного режиму освітлення 12.00С:12.00Т; 2-ї групи – тривалій експозиції світлом 24.00С:00Т (світловий стрес – LL); 3-ї групи – постійній темряві 00С:24.00Т (світлова депривація – DD). Дослідження проводили о 14.00 та 02.00 год. З метою ідентифікації *c-Fos* у гістологічних зрізах переднього гіпоталамуса тварин використовували метод непрямой імунофлуоресценції. Для встановлення вірогідності відмінностей значень використовували критерій Стьюдента (*t*).**Результати.** В умовах режиму освітлення 12.00С:12.00Т у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса щурів зареєстровано зростання показника інтенсивності флуоресценції матеріалу, імунореактивного до *c-Fos* о 02.00 год, порівняно з 14.00 год. У денний період спостереження інтенсивність флуоресценції матеріалу, імунореактивного до *c-Fos* перебувала на рівні $26,34 \pm 1,510$ мкм², а вночі зростала. Зміни тривалості світлового режиму спричинили зміщення інтенсивності флуоресценції у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса з нічного на денний проміжок. Встановлено найбільші показники щільності розташування *c-Fos*-позитивних нейронів у досліджуваних суб'ядрах гіпоталамуса щурів, яких утримували за режимів освітлення – 12.00С:12.00Т та 00С:24.00Т о 02.00 год спостереження, а при світловому стресі (24.00С:00Т), навпаки.**Висновки.** 1. Експресія продукту активності гена «надранньої відповіді» *c-fos* – білка *c-Fos* – характеризується ритмічністю у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса щурів. 2. Продукція білка *c-Fos* зазнає найбільш істотних змін за умов світлової депривації. Зокрема, індекс концентрації вказаного протеїну у денний проміжок експерименту становив $0,543 \pm 0,01280_{i\phi}$ і був вірогідно вищим від контрольних показників.**EXPRESSION OF THE *c-fos* GENE IN THE MAGNOCELLULAR NUCLEI OF THE HYPOTHALAMUS OF RATS UNDER PHOTOPERIOD MODIFICATIONS****Fedoriak I.V.****Key words:** *c-fos* gene, *c-Fos* protein, paraventricular nucleus, hypothalamus, constant illumination, light deprivation.Bukovinian Medical Herald. 2026.
V. 30, № 1 (117). P. 52-57.**Objective of the study** - To determine the dynamics of *c-fos* gene expression in the medial parvocellular subnuclei of the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus under photoperiod modifications.**Material and Methods.** Experimental studies were performed on male albino rats divided into three groups (each consisting of two subgroups). Animals were kept for 14 days under the following conditions: group 1 – standard light regime 12.00L:12.00D; group 2 – continuous light exposure 24.00L:00D (light stress, LL); group 3 – constant darkness 00L:24.00D (light deprivation, DD). The study was conducted at 14:00 and 02:00. To identify *c-Fos* in histological sections of the anterior hypothalamus, the indirect immunofluorescence method was used. Statistical significance of differences was assessed using Student's *t*-test.**Results.** Under the 12.00L:12.00D lighting regime, an increase in fluorescence

intensity of c-Fos-immunoreactive material was recorded in the medial parvocellular subnuclei of the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus at 02:00 compared with 14:00. During the daytime observation period, the fluorescence intensity of c-Fos-immunoreactive material was $26.34 \pm 1.510 \mu\text{m}^2$, and increased at night. Changes in the duration of the light regime caused a shift in fluorescence intensity in the medial parvocellular subnuclei of the paraventricular nucleus of the hypothalamus from the nocturnal to the daytime interval. The highest density of c-Fos-positive neurons in the studied hypothalamic subnuclei was observed in rats maintained under lighting regimes of 12.00L:12.00D and 00L:24.00D at 02:00, whereas under light stress (24.00L:00D) the opposite pattern was noted.

Conclusions

- 1. Expression of the activity product of the "immediate early response" gene c-fos—the c-Fos protein—is characterized by rhythmicity in the medial parvocellular subnuclei of the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus.*
- 2. Production of the c-Fos protein undergoes the most pronounced changes under conditions of light deprivation. In particular, the concentration index of this protein during the daytime period of the experiment was 0.543 ± 0.0128 OIF and was significantly higher than control values.*

Вступ. Поміж актуальних питань сучасної хронофізіології є з'ясування участі нейроендокринних структур у механізмах добових (циркадних) ритмів ссавців [1-4]. Роль вегетативного центру координації функцій належить пришлуночковим ядрам гіпоталамуса. До їх складу входить низка нейронних популяцій – суб'ядер, що, у свою чергу, відрізняються за структурно-функціональними особливостями, а також характером нервових зв'язків з різними відділами як нервової, так і нейроендокринної систем [5, 6].

Зміни тривалості фотоперіоду, як основного часозадавача, є стресовим чинником, що десинхронізує ритмічність соматичних і вісцеральних функцій та порушує координацію і модуляцію механізмів пристосування організму до дії різноманітних чинників [7-9]. З метою вивчення стресових реакцій та ефектів стрес-лімітуючих чинників (зокрема, гормону мелатоніну) актуальним є вивчення субпопуляцій нейронів пришлуночкового ядра гіпоталамуса [10]. Провідним чинником, що має вагомий ефект у регуляції секреції адренкортикотропного гормону (кортикотропіну), є кортикотропін-релізінг фактор. Імунореактивна мітка до кортикотропін-релізінг фактора виявлена, переважно, в медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса [11]. Тому цікавим постає дослідження впливу постійного освітлення на стан цих суб'ядер гіпоталамуса [12-15]. Зокрема, важливим є вивчення рівня експресії гена «надранньої» відповіді *c-fos* у вказаних гіпоталамічних структурах. Слід зазначити, що потужним (хоча і не єдиним) інгібітором транскрипції гена *c-fos* служить продукт його експресії – білок *c-fos* [16]. Вивчення експресії білка *c-fos* активно використовується для ідентифікації функціональності нейронів – ланки специфічних провідних шляхів у нервовій системі. Порушення режиму освітлення (тривале освітлення, постійна темрява) спричиняє в пришлуночкових ядрах негайні зміни рівня експресії гена *c-fos*. Інтенсифікація

експресії вказаного гена стимулює синтез відповідного імуноспецифічного білка *c-Fos* [17]. Останній, у свою чергу, залучений у механізми синхронізації активності екзогенними циклічними впливами (у т.ч. циркадними, що пов'язані з чергуванням світла й темряви). Відомості, що торкаються з'ясування впливів модифікацій фотоперіоду на діяльність вищенаведених субпопуляцій нейронів пришлуночкового ядра гіпоталамуса, задіяних у механізми циркадних ритмів, висвітлені недостатньо і потребують детального вивчення.

Мета роботи – з'ясувати динаміку експресії гена *c-fos* у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса щурів за модифікацій фотоперіоду.

Матеріал і методи. В експериментальні дослідження залучено 42 самці безпорідних білих щурів віком 24-27 міс. Тварини перебували за стандартних умов віварію при сталій температурі повітря та вологості приміщення і мали вільний доступ до питної та їжі. Експериментальні тварини розподілено на три групи, у кожній з яких було ще по дві підгрупи (по сім тварин).

Тварин першої групи (інтактних) утримували 14 діб за умов звичайного режиму освітлення 12.00C:12.00T (LD, освітлення за допомогою люмінесцентних ламп з 08.00 год до 20.00 год, показник освітленості на рівні кліток із тваринами становив 500 лк). Щури з другої групи знаходилися впродовж 14 діб за умов тривалої експозиції світлом аналогічної інтенсивності (світловий стрес – LL, моделювання гіпофункції шишкоподібної залози щодо синтезу мелатоніну). Тварини третьої групи містилися впродовж такого ж періоду за умов постійної темряви (світлова депривація – DD, моделювання гіперфункції шишкоподібної залози щодо синтезу мелатоніну).

Після завершення 14-денного періоду наступного дня о 14.00 і 02.00 тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під етаміналовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очеревино). Негайно вилучали мозок

Оригінальні дослідження

тварин і поміщали в 10 % розчин формаліну на фосфатному буфері (0.1 М, рН 7.2) на 20 год при кімнатній температурі. Провівши стандартну процедуру зневоднення та просочення хлороформом і парафіном зразки здійснювали заливку в парафін.

Наукові дослідження виконані з дотриманням основних положень Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви Європейського Союзу 2010/63/EU та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. і наказу МОН № 249 від 01.03.2012 р.. Протокол наукового дослідження затверджений Комісією з питань біомедичної етики БДМУ від 15.02.2024 року.

З метою ідентифікації c-Fos у гістологічних зрізах переднього гіпоталамуса тварин використовували метод непрямой імуофлуоресценції. Насамперед депарафінували в ксилолі гістологічні зрізи завтовшки 14 мкм, а згодом здійснювали процес регідратації в розчинах етанолу 6 низхідних концентрацій (100-40 %) та тричі тривалістю 10 хв відмивали у фосфатному буфері (0,1 М, рН 7,2).

Як первинні антитіла використовували кролячі антитіла (імуноглобулін – IGG) до c-Fos (“Sigma-Aldrich”, США). Спочатку впродовж 45 хв здійснювали інкубацію зрізів при 37 °С у 0,3 % розчині Triton X-100 (“Sigma-Aldrich”, США) на 0.1 М фосфатному буфері (рН 7.2) з додаванням 1,0 % розчину козячої сироватки. Згодом на послідовні серійні зрізи проводили нанесення первинних антитіл до c-Fos (1:1000) та впродовж 24 год здійснювали інкубацію у вологій камері за умов температури 4 °С. Після відмивання надлишку первинних антитіл у 0.1 М фосфатному буфері проводили інкубацію гістологічних зрізів впродовж 60 хв при 37 °С з вторинними антитілами при розведенні у співвідношенні 1:200. Як вторинні антитіла використовували козячий гаммаглобулін, який є антитілом відносно глобулінів кролика, кон’югований з флуоресцеїнізотіоціанатом (FITC; “Sigma-Aldrich”, США). Після здійснення інкубації гістологічні зрізи проводили промивання фосфатним буфером (0.1 М) і поміщали в суміш гліцерину й фосфатного буфера (співвідношення 9:1) для подальшого дослідження за допомогою люмінесцентної мікроскопії.

Контроль специфічності зв’язування антитіл здійснювали аналогічним шляхом, не проводячи етап інкубації з первинними антитілами до c-Fos.

Ідентифікацію білка c-Fos у досліджуваних нейронах переднього гіпоталамуса і дослідження вмісту цього протеїну проводили із використанням комп’ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (“Kontron Elektronik”, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі. З метою одержання флуоресцентного зображення застосовували високоемісійний фільтр із діапазонами збудження та емісії 370-390 нм і 420-450 нм відповідно, а також спеціалізований об’єктив з широкою апертурою.

Зображення вводили в комп’ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386, використовуючи 8-бітову CCD-камеру COHU-4922 (“COHU Inc.”, США). Водночас унеможлилювали прояв ефекту “вигорання” препарату, що пов’язаний із поступовим руйнуванням молекул FITC під дією впливу тривалого ультрафіолетового випромінювання. Після уведення імуофлуоресцентного зображення проводили оцифрування з використанням денситометричної шкали з 256 градаціями сірого кольору. Проведення аналізу зображення відбувалося в автоматичному режимі з виокремленням пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, Німеччина). Ідентифікацію ділянок препаратів, в яких інтенсивність флуоресценції була вірогідно вищою щодо фонових значень (характерні т.з. неспецифічній флуоресценції) проведено з використанням відповідної програми. Здійснювали вимірювання площі вказаних ділянок та повної площі перерізу ядер нейронів приشلучкового ядра гіпоталамуса щура, які містили імунопозитивний матеріал (S_i та S_n відповідно, мкм²). Проводили обчислення показників, що характеризують концентрацію білка c-Fos та його вміст в ядрах імунопозитивних клітин, – $K_i = \left| \lg \left(\frac{D_i}{D_0} \right) \right|$ та $C_i = K_i \cdot S_i$ (умовні одиниці – у.о.) відповідно, враховуючи інтенсивність флуоресценції в імунопозитивних ділянках та інтенсивність флуоресценції фону (D_i та D_0). Оскільки дані показники є відносними величинами, а не абсолютними, у подальшому ми називатимемо їх як індекси концентрації та вмісту білка c-Fos в імунопозитивних нейронах гіпоталамуса.

Проведення картування топографічної приналежності імунопозитивних нейронів до окремих структур переднього гіпоталамуса здійснювали із використанням стереотаксичного атласу мозку щура.

Опрацювання отриманих нами даних експериментальних досліджень здійснювали з використанням пакета прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, Німеччина) і EXCEL (“Microsoft Corp.”, США). Для отримання вибірок всіх показників нами розраховані значення таких показників, як середньоарифметичне, середньоквадратичне відхилення та похибки середнього. У різних групах експериментальних тварин вибірки імунопозитивних нейронів приشلучкового ядра гіпоталамуса, в яких нами виміряно S_i та S_n і розраховано значення K_i та C_i , склалися із 120-153 одиниць.

Крім вищенаведеного, ми також розраховували щільність локалізації c-Fos-імунопозитивних клітин у межах досліджуваних зрізів приشلучкового ядра гіпоталамуса. З цією метою нами попередньо визначено кількість вказаних нейронів у кількох (4-7 для кожного щура) випадково відібраних полях зору і розраховано значення середньої кількості подібних клітин на 1 мм² площі перерізу. Для встановлення вірогідності відмінностей значень між контрольними і дослідними групами тварин використовували критерій Стьюдента (t), значення для яких ($p < 0,05$) вважали статистично вірогідними.

Результати. В умовах режиму освітлення 12.00С:12.00Т у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса щурів ми реєстрували зростання показника інтенсивності флуоресценції матеріалу, що є імунореактивним до с-Fos о 02.00 год, порівняно з 14.00 год. Так, у денний період спостереження інтенсивність флуоресценції матеріалу, імунореактивного до с-Fos, перебувала на рівні $26,34 \pm 1,510$ мкм², а при дослідженні о 02.00 год становила $27,50 \pm 1,422$ мкм². Зміни тривалості світлового режиму спричинили зміщення інтенсивності флуоресценції у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах пришлуночкового ядра гіпоталамуса з нічного на денний проміжок. Вірогідної відмінності між підгрупами в контрольній групі щурів та у тварин, яких утримували в умовах світлової депривації (00С:24.00Т), нами не виявлено. Водночас, тривалий вплив світлового стресу спричинив о 14.00 год вірогідне зростання (на 17,1 %) показника площі матеріалу, що імунореактивний до с-Fos порівняно з показником у контрольній підгрупі щурів в аналогічний інтервал доби та на 22,9 % щодо величини щурів цієї ж серії, медіальні дрібноклітинні суб'ядра яких досліджували у нічний проміжок доби.

При обчисленні індексу площі перерізу суб'ядер мдПШЯ гіпоталамуса щурів виявлено, що в контрольній групі тварин у денний період її значення становило $34,54 \pm 0,564$ мкм², а о 02.00 год вірогідно знижувався до $32,12 \pm 0,412$ мкм². В умов світлової депривації нами відзначено вірогідне зниження площі у денний період спостереження на 25,45 %, а о 02.00 год не зазнавала істотних змін порівняно з такою в контролі. У той же час, слід відмітити зміщення виявлення показника більшої площі суб'ядер з 14.00 на 02.00 год спостереження.

У щурів, яких утримували в умовах тривалого світлового стресу, встановлено тенденцію до зростання розмірів досліджуваних суб'ядер мдПШЯ без вірогідних змін параметрів порівняно з контрольними значеннями у денний та нічний періоди. В умовах режиму освітлення 12.00С:12.00Т, 24.00С:00Т та 00С:24.00Т відзначено міжгрупові відмінності при аналізі отриманих показників як вдень, так і вночі.

Показники нормованих площ досліджуваних суб'ядер мдПШЯ щурів інтактної групи о 14.00 год становили 77,4 %, а вночі – 86,8 % щодо показника повної площі перерізу гіпоталамічних структур, а виявлені зміни – вірогідні. При тривалій світловій експозиції досліджувані параметри зазнавали протилежних змін порівняно з тваринами інтактної групи.

Середнє значення показника о 14.00 год перебувало у межах 90,2 %, а о 02.00 год – 74,9 % відносно повної площі. При проведенні попарного порівняння щодо аналогічних параметрів інтактних щурів обидві зазначені величини у тварин, які перебували за умов світлового стресу, були вірогідно вищими. Світлова депривація призводила до подібного зміщення максимальних значень нормованої площі як у тварин,

що перебували в гіперлімінізованих умовах. У досліджувані проміжки показники між собою не мали вірогідних відмінностей, однак були більшими щодо показників щурів інтактної групи в аналогічні періоди доби.

Модифікації фотоперіоду віддзеркалилися і на показнику концентрації білка с-Fos у досліджуваних суб'ядрах мдПШЯ. За моделювання світлового стресу індекс концентрації білка с-Fos о 14.00 год знижувався на 27,3 %, а о 02.00 год – на 21,1 % щодо такого у інтактних тварин. Водночас, зростання індексу виявляли у денний проміжок експерименту в зрізах гіпоталамуса щурів, які перебували в умовах світлової депривації. У цій підгрупі індекс становив $0,543 \pm 0,0128 O_{if}$, при цьому був вірогідно вищим на 47,5 % щодо такого у підгрупі інтактних щурів. Під час нічного етапу спостереження нами встановлено протилежну картину, а саме – індекс був вірогідно нижчим на 61,0 % відносно такого у підгрупі тварин, забір зразків в якій здійснювали о 14.00 год та на 10,4 % щодо тварин, які перебували в умовах світлового режиму 12.00С:12.00Т.

Встановлені зміни супроводжувалися і варіаціями такого показника, як індекс вмісту білка с-Fos у досліджуваних суб'ядрах мдПШЯ гіпоталамуса тварин. У щурів, яких утримували за умов стандартного світлового режиму, цей індекс вночі був вірогідно нижчим (на 29,3 %), порівняно з таким о 14.00 год. При дії світлового стресу динаміка змін досліджуваних показників впродовж доби була більш вираженою. Зокрема, вдень показник на 42,6 % був більшим, ніж о 02.00 год. При порівнянні зі значеннями тварин контрольної групи вдень нами вірогідних змін не встановлено, а вночі індекс був нижчим на 29,1 % (рис. 1).

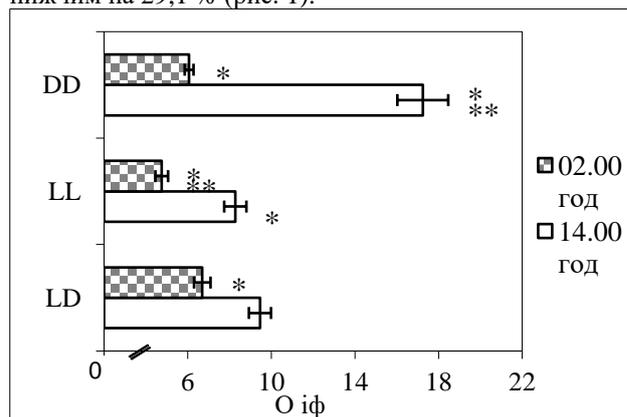


Рис. 1. Коливання індексу вмісту білка с-Fos у досліджуваних гіпоталамічних структур щура при тривалому освітленні та світловій депривації: (* – вірогідність різниці порівняно з показником тварин попереднього часового інтервалу в межах серії; ** – вірогідність різниці порівняно з показником тварин групи LD того ж часового інтервалу)

Нами встановлено і збільшення такого показника, як індекс сумарного вмісту білка с-Fos, що становив $17,82 \pm 1,256 O_{if}$, оскільки констатовано істотне

Оригінальні дослідження

зростання концентрації білка c-Fos у досліджуваних суб'ядрах мдПШЯ о 14.00 год у тварин, що перебували в умовах постійної темряви. При нічному етапі експерименту у щурів даної серії індекс вірогідно знижувався, однак істотних відмінностей щодо такого в аналогічний проміжок спостереження в групі інтактних тварин не виявлено.

Беручи до уваги значення інтегральної щільності матеріалу, імунореактивного до c-Fos, констатовано найбільші показники щільності розташування c-Fos-позитивних нейронів у досліджуваних суб'ядрах гіпоталамуса щурів, яких утримували за режимів освітлення – 12.00С:12.00Т та 00С:24.00Т о 02.00 год спостереження, а при світловому стресі (24.00С:00Т), зворотня картина, – показник щільності о 14.00 год був вірогідно вищим щодо такого у тварин, яких утримували за умов стандартного світлового режиму (12.00С:12.00Т). Слід звернути увагу на відсутність вірогідної відмінності між групами у всіх сформованих серіях спостереження. Це, ймовірно, зумовлено значною похибкою показника у ділянках зрізів гіпоталамічних суб'ядер, що були випадково відібраних для дослідження.

Продемонстровані зміни створюють підстави зробити припущення, що вагомим чинником, який здійснив суттєвий вплив на показник індексу інтегральної щільності c-Fos у тканині досліджуваних суб'ядер мдПШЯ гіпоталамуса тварин, слугували зміни показника концентрації білка c-Fos, а також щільності індексу вмісту білка c-Fos в суб'ядрах мдПШЯ гіпоталамуса щурів. Такий показник, як індекс інтегральної щільності c-Fos у кожній з трьох досліджуваних серій о 02.00 год був вірогідно меншим, аніж о 14.00 год (рис. 2).

Зокрема, в умовах: стандартного світлового режиму (12.00С:12.00Т) – на 26,3 %, в умовах світлового стресу (24.00С:00Т) – на 47,2 %, в умовах світлової депривації (00С:24.00Т) – на 62,9 % відповідно.

Висновки. 1. Експресія продукту активності гена „надранньої відповіді” c-fos – білка c-Fos – характеризується циркадіанною ритмічністю у

медіальних дрібноклітинних суб'ядрах прищупочково-ядра гіпоталамуса щурів.

2. Продукція білка c-Fos зазнає найбільш істотних змін в умовах світлової депривації. Зокрема, індекс концентрації вказаного протеїну у денний проміжок експерименту становив $0,543 \pm 0,0128 O_{if}$ і був вірогідно вищим від контрольних показників.

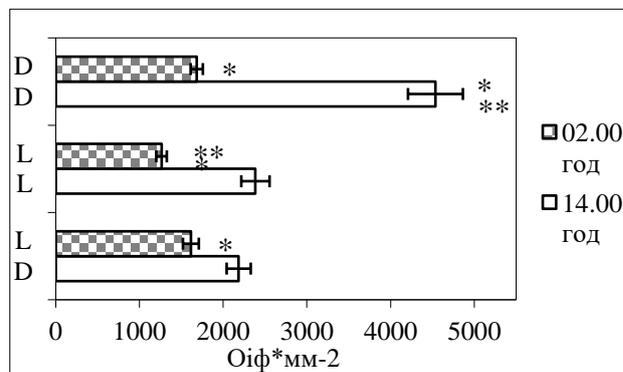


Рис. 2. Добові варіації індексу сумарного вмісту білка c-Fos у нейронах суб'ядер мдПШЯ гіпоталамуса щурів за різної модифікації фотоперіоду: (* – вірогідність різниці порівняно з показником тварин попереднього часового інтервалу в межах серії; ** – вірогідність різниці порівняно з показником тварин групи LD того ж часового інтервалу)

Перспективи подальших досліджень. Рівень мелатоніну, безперечно, є тим важливим чинником, що здійснює вплив на рівень інтенсивності експресії гена «надранньої відповіді» c-fos. Водночас, ці параметри не пов'язані між собою простою залежністю. Взаємовідносини вищенаведених величин, ймовірно, є доволі складними, тому механізми таких взаємовідносин потрібно з'ясувати у подальшому.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, зокрема фінансових, особистісних чи інших, що могли би вплинути на представлене дослідження і його результати.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

References

- Drogovoz SM, Derymedvid' LV, Seredyns'ka NM, Luk'yanchyuk VD, Shtroblyya MV, Panfilova AL, et al. Circadian Rhythms: Physiological and Pathophysiological Aspects. 2024;54:175-81. Neurophysiology. DOI: 10.1007/s11062-024-09949-3.
- Beauchamp MT, Lundgren JD. A systematic review of bright light therapy for eating disorders. Prim Care Companion CNS Disord. 2016;18(5). DOI: 10.4088/PCC.16r02008.
- Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. Chronobiol Int. 2019;36(2):151-70. DOI: 10.1080/07420528.2018.1527773.
- Ota SM, Kong X, Hut R, Suchecki D, Meerlo P. The impact of stress and stress hormones on endogenous clocks and circadian rhythms. Front Neuroendocrinol. 2021;63:100931. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100931.
- Begemann K, Neumann AM, Oster H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain. Acta Physiol (Oxf). 2020;229:e13446. DOI: 10.1111/apha.13446.
- Grzęda E, Ziarniak K, Sliwowska JH. The paraventricular nucleus of the hypothalamus – the concertmaster of autonomic control. Focus on blood pressure regulation. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2023;83(1):34-44. DOI: 10.55782/ane-2023-004.
- Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. Biomolecules. 2020;10(8):1158. DOI: 10.3390/biom10081158.
- Cai ZJ. Hypothalamic aging and hormones. Vitam Horm. 2021;115:15-37. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.002
- Asefy Z, Khusro A, Mammadova S, Hoseinnejhad S, Eftekhari A, Alghamdi S, et al. Melatonin hormone as a therapeutic weapon against neurodegenerative diseases. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2021;67(3):99-106. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.3.13.
- Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of

Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol.* 2019;54:100764. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100764.

11. Kalsbeek A, Buijs RM. Organization of the neuroendocrine and autonomic hypothalamic paraventricular nucleus. *Handb Clin Neurol* 2021;180:45-63. DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00004-5.

12. Yan M, Lv X, Zhang S, Song Z, Hu B, Qing X, et al. Alleviation of inflammation in paraventricular nucleus and sympathetic outflow by melatonin efficiently repairs endplate porosities and attenuates spinal hyperalgesia. *Int Immunopharmacol.* 2025;149:114213. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114213.

13. Qin C, Li J, Tang K. The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus: Development, Function, and Human Diseases. *Endocrinology.* 2018;159(9):3458-72. DOI: 10.1210/en.2018-00453.

14. Sasaki R, Asami T, Takaishi M, Nakamura R, Roppongi T, Yoshimi A, et al. Smaller hypothalamic subregion with paraventricular nucleus in patients with panic disorder. *Brain Imaging Behav.* 2024;18(4):701-9. DOI: 10.1007/s11682-023-00834-x.

15. Stanford SC. Recent developments in research of melatonin and its potential therapeutic applications. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3187-9. DOI: 10.1111/bph.14371.

16. Luyck K, Scheyltjens I, Nuttin B, Arckens L, Luyten L. c-Fos expression following context conditioning and deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis in rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):20529. DOI: 10.1038/s41598-020-77603-z.

17. Li Y, Du S, Sun J, Guo X, Zhang Q, Fan P, et al. C-Fos protein expression in the mouse brain: effects of nicotine aerosol. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2025;505:117588. DOI: 10.1016/j.taap.2025.117588.

Відомості про авторів

Федоряк Ігор Вікторович – аспірант кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0009-0007-2462-8264>.

Information about the author

Fedoriak Ihor Viktorovych – PhD student of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0007-2462-8264>.



Дата першого надходження рукопису до видання: 28.01.2026 р.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 09.03.2026 р.

Дата публікації: 19.03.2026 р.