

УДК 612.014.4.06:577.31

В. П. Пішак, чл.-кор. АПН України, д-р мед. наук, проф.,
Т. М. Бойчук, д-р мед. наук, проф., Р. Є. Булик

ЗНАЧЕННЯ ХРОНОРИТМІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ОРГАНІЗМУ

Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна

УДК 612.014.4.06:577.31

В. П. Пишак, Т. М. Бойчук, Р. Е. Булик
ЗНАЧЕНИЕ ХРОНОРИТМОВ В РЕГУЛЯЦИИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Буковинская государственная медицинская академия, Черновцы, Украина

В статье проводится анализ литературы и представлены собственные результаты относительно роли хроноритмов в обеспечении динамической деятельности различных функциональных систем. Приводятся данные о роли эндокринного посредника хроноритмов — эпифиза — в регуляции физиологических функций организма.

Ключевые слова: гомеостаз, хроноритмы, шишкоподобное тело, мелатонин, почки.

UDC 612.014.4.06:577.31

V. P. Pishak, T. M. Boichuk, R. Ye. Bulyk
IMPORTANCE OF CHRONORHYTHMS IN THE REGULATION
OF THE PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE ORGANISM

The Bukovinska State Medical Academy, Chernovtsi, Ukraine

The paper deals with a bibliographical analysis and the author's own results pertaining to the role of chronorhythms in ensuring the dynamic activity of various functional systems. Findings, concerning the role of the endocrine mediator of chronorhythms — the epiphysis — in the regulation of the physiological functions of the organism, are presented.

Key words: homeostasis, chronorhythms, pineal body, melatonin, kidneys.

Фундаментальною основою всіх живих систем є біологічна ритмічність. Циклічні події у живих об'єктах розглядаються як процеси адаптації, що складають теоретичну основу біоритмологічного підходу до оцінки різних станів організму. Актуальність вивчення проблем біоритмології зумовлює зацікавленість науковців і практичних лікарів впродовж останніх десятиліть [15; 24; 39; 44].

Біоритми розглядають як еволюційно закріплені гомеокінетичні реакції, зареєстровані на усіх структурних рівнях живої матерії [12; 43; 45]. Вони є однією із загальних властивостей біосистеми і виражають її існування у часі. На думку В. Н. Шабаліна, фундаментальною основою біоритмів будь-якого рівня є міжмолекулярні автохвильові взаємодії, а синхронізація ритму — це взаємна перебудова автохвильових характеристик елементів біосистеми. При цьому окремих ритм будь-якої ланки підпорядкований ритму усіх агрегованих ланок системи, забезпечуючи оптимальний ритм діяльності функціональних систем організму, що є основною характеристикою адаптованої системи [32].

Спектр біологічних ритмів дуже різноманітний. Він включає коливання з періодом від часток секунди до багатьох років. Найбільш вивчені циркадіанні (близькодобові) ритми, період

яких задається добовим обертанням Землі навколо своєї осі й триває близько 24 год. Слід зазначити, що саме стан цих ритмів для організму людини є індикатором його благополуччя, здоров'я та працездатності [25]. Проте сучасними дослідженнями встановлено, що вагому роль у регуляції фізіологічних функцій організму відіграють й інші періодичні процеси з періодом більш високої частоти — близькосекундні, близькохвилинні. У сукупності їх називають субциркадіанними, або робочими. Вони мають чітко виражене ендогенне походження. Складне переплетення різних автогенних та екзогенних ритмів визначає конкретну функціональну поведінку біосистеми [4; 9; 10; 40].

На думку Ю. А. Романова, біоритми є одночасно і живими хронометрами, і регуляторами усіх процесів у організмі. Біологічна ритмічність — одна із складових часової організації біосистеми, а вивчення ієрархічності структури цієї організації дає можливість запропонувати нові підходи в аналізі її стану в умовах патології [26].

Встановлено, що у людини циркадіанний осцилятор зосереджений у супрахіазматичних ядрах (СХЯ) гіпоталамуса [12; 21; 41]. Про участь цього утворення свідчать результати проведених експериментальних досліджень. Так, ушкодження ядер призводить до чітких

змін близькодобового ритму багатьох функціональних показників у різних видів тварин: спонтанна локомоція, вироблення деяких гормонів, екскреція електролітів [5]. З другого боку, стимуляція СХЯ позначалася на фазі та амплітуді циркадіанної рухливості, діяльності кори надниркових залоз [12]. Автори вважають, що СХЯ є первинним осцилятором, який підпорядковує вторинні осцилятори, тобто основною функцією СХЯ є синхронізація [37; 41].

Базуючись на фотоперіодизмі, інформація від СХЯ передається циркадіанним підсистемам — формуються хронобіологічні функціональні блоки з різними мозковими структурами. Провідне місце серед цих блоків посідає взаємодія СХЯ і головного ендокринного організатора близькодобового періодизму — шишкоподібного тіла (ШТ) [2; 21; 49]. Своєрідність участі ШТ у формуванні циркадіанних ритмів вдається виявити у змодельованих ситуаціях зі зміною довжини фотоперіоду або інверсією світлового режиму [38; 48]. В епіфізектомованих щурів видозмінювалась часова динаміка плавання, збільшувалася депресивність, а в комбінації з осліпленням, навпаки, реєстрували протилежний результат, посилювалася чутливість до дизритмічного ефекту стресу [1; 2]. Серією проведених експериментів відмічено гіпокампадно-епіфізарний функціональний зв'язок циклічного характеру, за якого гіпокамп забезпечує стримувальний контроль над ШТ, а мелатонін (індол ШТ) чітко послаблює обумовлену стресом активацію гіпокампа [2; 5; 34; 36].

Результати досліджень стали основою використання мелатоніну для лікування психічних розладів [16]. Втім, очевидно, гіпокамп — це не єдиний емоціогенний компонент хронобіологічного блока, який разом із СХЯ та епіфізом відповідає за емоційний статус. Так, при введенні низької дози мелатоніну (0,1 мг/кг) у щурів відзначається обмеження поведінкових порушень, зумовлених руйнуванням центрального ядра амігдали. Також слід врахувати і участь стріатума в організації ендокринної хронометрії через локомоторну й емоційну сферу [1]. Що стосується мелатоніну, то він у всіх цих хронобіологічних блоках є зв'язуючою ланкою. Було висунуто концепцію про епіфізспецифічний фенотип як послідовність експресії генів, що контролюються в часі та просторі. Обговорюються перспективи досліджень фізіологічної ролі епіфізарного мелатоніну і фізіологічного значення циклічності його експресії в ШТ [35].

Епіфіз продукує близько 80 % циркулюючого в крові мелатоніну [12; 37]. Крім епіфіза, синтез мелатоніну виявлено у шлунково-кишковому тракті, дихальних шляхах, підшлунковій залозі, надниркових залозах, щито-

подібній залозі, тимусі, мозочку, сечостатевої системі, плаценті. Крім того, синтез мелатоніну відбувається в неендокринних клітинах: тучних клітинах, еозинофільних лейкоцитах, тромбоцитах і ендотеліоцитах [33]. Таке поширення черговий раз підтверджує провідну роль мелатоніну як міжклітинного нейроендокринного регулятора і координатора багатьох складних і взаємопов'язаних біологічних процесів.

Мелатонін опосередковує свої ефекти гуморальним, нейрогуморальним, паракринним і аутокринним шляхами [12]. Дослідження біоритмологічних функцій цього гормону дозволяють розглядати його не тільки як месенджера основного ендокринного ритму, а і як коректора цього ендокринного ритму відносно ритмів навколишнього середовища. Отже, будь-які зрушення призводять до десинхронізації, що, у свою чергу, може бути причиною різних патологічних станів. Мелатонін є одним з найбільш потужних ендокринних антиоксидантів [14; 20; 35]. Він опосередковує свої ефекти як при впливі на власні рецептори, визначені на клітинних мембранах практично всіх органів і тканин людського організму, так і самотійно, у зв'язку з високою проникністю через клітинні мембрани. Більше того, встановлено родину ядерних рецепторів до мелатоніну. Дискутується питання про модулюючий вплив мелатоніну на «сирітські» ядерні рецептори ретиноїдів сімейства ROR/RZR, які, ймовірно, беруть участь у регуляції діяльності імунної та центральної нервової системи [28].

Розглянемо дані літератури щодо участі ШТ у регуляції фізіологічних функцій організму. Так, на основі еволюційного підходу встановлені взаємозв'язки ШТ і нирок у земноводних, птахів і ссавців за умов спонтанного сечовиділення і функціональних навантажень. Отримані результати розширили існуючу уяву про механізми регуляції діяльності нирок і формування патогенезу змін водно-сольового десинхронізації, дозволили намітити шляхи адекватної корекції патологічних зрушень [18; 23].

Шишкоподібне тіло бере участь у процесах адаптивної саморегуляції організму при екзогенних інтоксикаціях. Виявлено, що чутливість організму до дії йодиду цезію залежить від функціонального стану ШТ: гіпофункція органа супроводжується ареаактивністю організму [3].

Доведено участь ШТ у сезонних змінах циркадіанного ритму неспецифічної адаптації у старих щурів. Проведеними дослідженнями встановлено, що функція системи неспецифічної імунологічної адаптації організму підпорядковується циркадіанному ритму, якому властиві вікові відмінності. Видалення ШТ призводить до десинхронізації — порушується характер і архітектоніка показників неспецифічної імунологічної адаптації [22].

Іншими дослідженнями показано, що ШТ є однією з центральних ланок у системі антигіпоксичного (а також антистресового) захисту організму за допомогою власних гормонів індольної (мелатонін) і пептидної природи, дія яких подібна, але неоднакова. Мелатонін подовжує тривалість життя щурів при гострій гіпобаричній гіпоксії і обмежує прояви стресорних реакцій на такі ефекти, нормалізує рівні циклічних нуклеотидів і серотоніну в структурах переднього мозку, модулюючи нейроендокринні механізми адаптації до гіпоксії. Автором доведено, що при гострій гіпоксії виникає функціональна активація пінеалоцитів за участі неадренергічних механізмів їх регуляції. Пептидні гормони у складі епіталаміну сприяють підвищенню функціональної активності ШТ при гострій кисневій недостатності [11].

Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої систем мозку в щурів із синдромом пренатального стресу вивчала С. С. Ткачук. При використанні доз мелатоніну, близьких до фізіологічних, за умов емоційного стресу автор спостерігала чіткий стимулювальний вплив гормону на вміст пролактину в плазмі, що дало підставу вважати цей механізм одним з ендокринних корелятивів участі мелатоніну у стрес-реакції [30].

У дослідженнях Н. К. Малиновської показано, що мелатонін володіє протиульцерогенною дією, яка пов'язана з його антиоксидантним ефектом, стимулює синтез простагландину E_2 слизовою оболонкою шлунка та покращує мікроциркуляцію [13]. Встановлено також, що мелатонін інгібує клітинну проліферацію, що дає перспективи застосування його у онкології [42]. Однак, поряд з цим існують повідомлення про необхідність обережності у тривалому застосуванні мелатоніну, що може спричинити збільшення частоти злоякісних новоутворень легень і лімфом [7]. Відомо про роль мелатоніну в корекції порушень імунної [22; 46] та ендокринної систем [29], метаболізму [16; 17; 29] та його вплив на загоєння ран [8].

Отже, вагома участь епіфіза у механізмах адаптації та збереження добового динамічного стереотипу очевидна. До органів, які забезпечують підтримання гомеостазу внутрішнього середовища, належать і нирки. Структура біоритмів ренальних функцій віддзеркалює етапи розвитку патологічного процесу в нирках. Чим сильніше виражений патологічний процес, тим більші спостерігаються перебудови хроноритмів.

Порушення ритмостазу електролітного обміну спостерігається при різних захворюваннях: гіпертонічній хворобі [6], цукровому діабеті [47], дисфункціях щитоподібної залози [19] і ШТ [3; 20; 21]. Особливо помітні прояви десинхронозу електролітного обміну при патології нирок.

Проведеними дослідженнями встановлено, що епіфіз у щурів контролює добовий ритм діурезу й іоновидільної функції нирок. Світлові подразники як екзогенні фактори у формуванні добового ритму діяльності нирок опосередковуються і через епіфіз. Після пінеалектомії розвивається десинхроноз діуретичної реакції та іоновидільної функції нирок, що проявляється зменшенням амплітуди коливань, зміщенням ритму сечовиділення і калійурезу з нічного на денний період [18]. Видалення ШТ характеризується вираженим калійурезом, помірною гіпокаліємією, а також компенсованим ацидозом, що супроводжується зменшенням виведення вільних іонів водню та іонів амонію. Введення епіфізектомованим тваринам екзогенного серотоніну призводить до зниження гломерулярної фільтрації, інтенсифікації реабсорбції води й об'єму реабсорбції натрію, зменшенню екскреції натрію з сечею, що свідчить про прямі ефекти калію на діяльність нирок. У щурів з видаленням епіфізом введення мелатоніну призводить до гіпернатріємії, у ранні терміни після операції підвищує екскрецію та фільтраційний заряд натрію, зменшує його реабсорбцію здебільшого у проксимальному і меншою мірою у дистальному відділах нефрону, знижує виділення калію з сечею, що свідчить про пригнічувальні ефекти мелатоніну на калійурез [18].

Функціональний стан нирок епіфізектомованих щурів у постнатальному онтогенезі досліджувала Н. В. Черновська. Виявлено, що епіфіз регулює циркадіанні й сезонні ритми функцій нирок: після епіфізектомії порушується структура ритму діурезу, екскреції натрію і калію, причому десинхроноз цих показників більш виражений у старих щурів і сильніше проявляється у весняно-літній період. Значно менше виражений десинхроноз у молодих і дорослих тварин автор поєднує з більш досконаліми механізмами компенсації. Також відмічено, що вплив гормону епіфіза мелатоніну на іоновидільну функцію нирок залежить від віку: у молодих тварин він зменшує калійурез, у дорослих — натрійурез, у старих щурів знижує екскрецію обох електролітів, діурез і швидкість фільтрації води [31].

Добові ритми швидкості клубочкової фільтрації у здорових людей мають відносну амплітуду 20–42 % з мезором 0,08–0,13 л/хв, а діапазон розташування акрофаз від 4.00 до 16.00. При гломерулонефриті, ускладненому нирковою недостатністю, звужується і зміщується на більш пізні години діапазон фазово-амплітудних співвідношень, проте на пізніх стадіях ниркової недостатності відносна амплітуда, навпаки, зростає [47].

Здебільшого у здорових людей акрофаза екскреції іонів натрію припадає на період з 16.00

до 19.00 з відносною амплітудою ритму 30–78 % і мезором 0,08–0,19 ммоль/хв. При хронічному гломерулонефриті у фазі компенсації переважає циркадіанний ритм екскреції натрію, амплітуда якого спочатку зростає до 85 %, до того ж збільшується діапазон розташування акрофаз (від 2.00 до 23.00) [27]. Із прогресуванням ниркової недостатності (ХНН І ст.) звужується розмах амплітудно-фазових співвідношень і наближається до показників здорових людей (16.00), тимчасом як мезор продовжує зменшуватися. При нирковій недостатності ПА–ІІІ ст. акрофаза зміщується на ранкові години (близько 11.00), мезор ритму знижується до 0,03 ммоль/хв, зменшується амплітуда [27; 47].

Ритм екскреції калію більш стабільний порівняно з ритмом екскреції натрію [21]. У здорових людей акрофаза його екскреції припадає на денний період (з 14.00 до 20.00) з амплітудою 22–94 % і мезором ритму 0,033–0,057 ммоль/хв. Вже на початкових стадіях ХНН знижуються мезор і амплітуда ритму, акрофаза зміщується на більш пізні години, а при нирковій недостатності ІІБ–ІІІ ст. припадає на період з 8.00 до 14.00. Відносна амплітуда та мезор ритму прогресивно знижуються [27].

Хроноритми кислотовидільної функції нирок також зазнають подібних змін. У нормі екскреція титрованих кислот й аміаку має широкий діапазон розташування акрофаз (від 10 до 260 °) і високу амплітуду (35–77 %) [27]. У хворих на хронічний гломерулонефрит у фазі компенсації зберігаються положення акрофаз і амплітуда, але знижується мезор ритму. При зменшенні швидкості клубочкової фільтрації до 50 %, що відповідає І ст. ХНН, діапазон амплітудно-фазових співвідношень звужується і зміщується на період з 20.00 до 23.00. У разі прогресування ниркової недостатності амплітуда та мезор ритмів знижуються [27].

У серії досліджень встановлено, що раннім і високочутливим маркером цезієвої інтоксикації є порушення хроноритму водо- та іоновидільної функції нирок. Інтенсивність змін параметрів біоритмів віддзеркалює ступінь токсичної дії речовини на нирки. Порушення світлового режиму (постійна темрява, постійне освітлення) спричинює дисфункцію ШТ і виражений десинхроноз коливань діурезу та електролітурезу, що зумовлює особливий характер змін біоритмів при цезієвій інтоксикації [3].

Важливо наголосити, що у здорових осіб існує певного роду синхронізація між окремими показниками, яка в цілому забезпечує ритмічну діяльність органів і систем, зокрема нирок. Розлад синхронізації призводить до десинхронозу як стану пошуку адаптації — успішному (фізіологічний десинхроноз) або патологічному (у разі розвитку патології).

Отже, встановлення закономірностей добової, близькодобової та сезонної періодичності діяльності нирок у здорових осіб є основою для аналогічних хронобіологічних досліджень за умов патології.

Сьогодні встановлено значущість десинхронозу діяльності нирок як прояву ранніх функціональних порушень. Хронобіологічний підхід дозволить оптимізувати процес діагностики, лікування та профілактики різних захворювань, зменшити ризик розвитку побічних явищ, запобігти формуванню толерантності до препаратів і скоротити термін досягнення бажаного клінічного ефекту при зменшенні разових, добових і курсових доз фармакологічних препаратів.

Підбиваючи підсумки, потрібно відмітити, що аспекти нейроендокринної регуляції та хронобіологічної організації фізіологічних функцій організму залишаються не до кінця розкритими, що є підставою для подальшого поглибленого і всебічного вивчення ШТ в експерименті та клінічних дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения // Успехи физиол. наук. — 2001. — № 1. — С. 79-95.
2. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Гиппокампально-эпифизарный функциональный блок в организации ответа на стресс // Матер. конф., Москва, 2000. — М., 2000. — С. 5.
3. Бойчук Т. М. Физиологические аспекты влияния йодида цезия на организм в зависимости от функционального статуса шишковидного тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1994. — 23 с.
4. Бродский В. Я. Околочасовые (ультрадианные) клеточные ритмы. Начало исследований, некоторые итоги // Онтогенез. — 2000. — Т. 31, № 6. — С. 410-417.
5. Бейер Э. В., Эльбекьян К. С., Арушанян Э. Б. Сдвиги в содержании мелатонина плазмы и изменения циркадианной локомоции при разрушении дорзального гиппокампа у интактных и стрессированных крыс // Журн. высш. нерв. деятельности. — 2001. — № 5. — С. 631-635.
6. Влияние мелатонина на нейрогенную вазореактивность: условия формирования и модуляции сосудистых ответов / О. В. Караченцева, В. Н. Ярцев, Д. П. Дворецкий, И. В. Жданова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 3. — С. 356-367.
7. Влияние мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей / В. Н. Анисимов, Н. Ю. Заварзина, М. А. Забежинский и др. // Вопр. онкологии. — 2000. — № 3. — С. 311-319.
8. Влияние мелатонина на заживление ран и некоторые биохимические характеристики грануляционно-фиброзной ткани крыс / К. Р. Хва, Е. Г. Ольшевский, Л. Г. Маркина и др. // Вопр. мед. химии. — 2000. — № 1. — С. 52-61.
9. Галичий В. Д. Субциркадные ритмы как инструмент оценки и прогнозирования состояния организма // Авиакосм. и экол. медицина. — 2000. — Т. 36, № 6. — С. 3-12.
10. Загускин С. Л. Околочасовые ритмы клетки и их роль в стимуляции регенерации // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1999. — Т. 128, № 7. — С. 93-96.

11. *Заморський І. І.* Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2000. — 35 с.
12. *Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.* Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
13. *Малиновская Н. К.* Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // Клиническая медицина. — 2002. — № 6. — С. 71-73.
14. *Мецишен І. Ф., Пішак В. П., Заморський І. І.* Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 3-15.
15. *Наточин Ю. В.* Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 2. — С. 129-143.
16. *Пиотровская В. Р.* Использование мелатонина для лечения психических нарушений // Психол. и психиатр. пробл. клин. медицины. — СПб., 2000. — С. 72-73.
17. *Писарук А. В., Шатило В. Б., Асанов Э. О.* Влияние мелатонина на суточные ритмы температуры тела, гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2003. — Т. 12, № 1. — С. 35-44.
18. *Пішак В. П.* Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1985. — 32 с.
19. *Пішак В. П., Кривич Н. В.* Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 1998. — Т. 125, № 6. — С. 684-687.
20. *Пішак В. П.* Клінічна анатомія шишкоподібного тіла. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 160 с.
21. *Пішак В. П.* Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с.
22. *Пішак В. П., Захарчук О. І., Пішак О. В.* Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи. — Чернівці: Прут, 1997. — 270 с.
23. *Пішак В. П.* Шишкоподібне тіло у нижчих хребетних. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 126 с.
24. *Пулик О. Р., Пулик Р. О.* Актуальні питання хрономедицини // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія «Медицина». — 2001. — Вип. 16. — С. 70-73.
25. *Романов Ю. А.* Хронотопобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М.: Триада-Х, 2000. — С. 9-25.
26. *Романов Ю. А.* От хронобиологии к хронотопобиологии // Вестн. РАМН. — 2000. — № 8. — С. 8-11.
27. *Рябов С. И., Наточин Ю. В.* Функциональная нефрология. — СПб.: Лань, 1997. — 304 с.
28. *Смирнов А. Н.* Ядерные рецепторы мелатонина // Биохимия. — 2001. — № 1. — С. 28-36.
29. *Соловьева Д. В.* Коррекция возрастных нарушений иммунной, эндокринной систем и метаболизма пептидными биорегуляторами тимуса и эпифиза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Воен.-мед. акад., 1999. — 20 с.
30. *Ткачук С. С.* Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої систем мозку у щурів з синдромом пренатального стресу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2000. — 35 с.
310. *Черновська Н. В.* Вікові особливості сезонних ритмів іоновидільної функції нирок у щурів зі збереженою та видаленою шишкоподібною залозою // Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини». Чернівці, 16–18 жовтня 2002 р. / Бук. мед. вісник. — Т. 6, № 3-4. — С. 200-202.
32. *Шабалин В. Н., Шатохина С. Н.* Фундаментальные основы биологических ритмов // Вестн. РАМН. — 2000. — № 8. — С. 4-7.
33. *Экстрапинальный мелатонин: место и роль в нейро-эндокринной регуляции гомеостаза / И. М. Кветной, Н. Т. Райхлин, В. В. Южаков, И. Э. Ингель // Бюл. эксперим. биол. и мед. — № 4. — С. 364-370.*
34. *Эльбекьян К. С., Бейер Э. В., Арушанян Э. Б.* Разрушение дорзального гиппокампа у крыс повышает содержание плазменного мелатонина // Механизмы структур функц. и нейрохим. пласт. мозга: Матер. конф., Москва, 1999 г. — М., 1999. — С. 115.
35. *Borjigin J., Li X., Snyder H.* The pineal gland and melatonin: Molecular and pharmacologic regulation // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. — 1999. — Vol. 39. — P. 53-65.
36. *Calcium-dependent effects of melatonin inhibition of glutamatergic response in rat striatum / G. Escames, M. Macias, M. Leon et al. // Neuroendocrinol. — 2001. — Vol. 13, N 5. — P. 459-466.*
37. *Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // J. Neuroendocrinol. — 2003. — Vol. 15, N 4. — P. 432-437.
38. *Campbell S. C., Murphy P. J.* Phase shifting of the human circadian clock by extra-ocular light input pathways // Abstr. 27th Annu. Meet. Amer. Soc. Photobiol., Washington, D. C., July 10–15, 1999 / Photochem. and Photobiol. — 1999. — P. 5-6.
39. *Guido M. E., Carpentieri A. R., Garbarino-Pico E.* Circadian phototransduction and the regulation of biological rhythms // Neurochem. Res. — 2002. — Vol. 27, N 11. — P. 1473-1489.
40. *Circadian Clock-Related Polymorphisms in Seasonal Affective Disorder and their Relevance to Diurnal Preference / C. Johansson, M. Willeit, C. Smedh et al. // Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 28, N 4. — P. 734-739.*
41. *The eye is necessary for a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus / H. S. Lee, J. L. Nelms, M. Nguyen et al. // Nat. Neurosci. — 2003. — Vol. 6, N 2. — P. 111-112.*
42. *Neri B., Leonardis V., Gemelli M.* Melatonin as biological response modifier in cancer patients // Anticancer Res. — 1998. — N 2b. — P. 1329-1332.
43. *Menaker M.* Circadian rhythms. Circadian photoreception // Science. — 2003. — N 5604. — P. 213-214.
44. *Ohdo S.* Development of new chronopharmacotherapies based on biological rhythm // Yakugaku Zasshi. — 2002. — Vol. 122, N 12. — P. 1059-1080.
45. *Okamura H.* Molecular mechanisms of biological clock: from molecular rhythms to physiological rhythms // No To Shinkei. — 2003. — Vol. 55, N 1. — P. 5-11.
46. *The effect of pinealectomy on immune parameters in different age groups in rats: Results of the weekly alteration of the zinc level and the effect of melatonin administration on wound healing / E. Beskonakli, S. Palaoglu, N. Renda et al. // J. Clin. Neurosci. — 2000. — Vol. 7, N 4. — P. 320-324.*
47. *Urinary excretion of vasoactive substances in chronic renal failure / S. Cantaro, M. S. Milan, R. Marcon et al. // Clin. Nephrol. — 2001. — Vol. 55, N 5. — P. 393-399.*
48. *Usui S., Okazaki T., Honda Y.* Interruption of the rat circadian clock by short light-dark cycles // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2003. — Vol. 284, N 5. — P. R1255-R1259.
49. *Zhou X. J., Yu G. D., Yin Q. Z.* The hypothalamic suprachiasmatic nucleus and pineal gland in the circadian rhythmic organization of mammals // Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. — 2001. — Vol. 32, N 2. — P. 116-120.