



УДК 612.826.33:612.017.2

В. П. Пішак, чл.-кор. НАПН України, д-р мед. наук, проф.,

Р. Є. Булик, д-р мед. наук, доц.

ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА — ГОЛОВНИЙ ЕНДОКРИННИЙ ОРГАНІЗАТОР БІЛЯДОБОВОГО ПЕРІОДИЗМУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 612.826.33:612.017.2

В. П. Пишак, Р. Е. Булык

ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА — ОСНОВНОЙ ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАНИЗАТОР ОКОЛОСУТОЧНОГО ПЕРИОДИЗМА

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

В статье изложены сведения литературы об участии шишковидной железы в обеспечении хроноритмической упорядоченности физиологических функций организма, а также результаты собственных исследований, раскрывающие особенности нарушений морфологической структуры pinealocytov крыс, которые находились в условиях модификации светового режима и введения синтетического тетрапептида — эпиталона.

Ключевые слова: шишковидная железа, морфология, циркадианный ритм.

UDC 612.826.33:612.017.2

V. P. Pishak, R. Ye. Bulyk

THE PINEAL GLAND — THE MAIN ENDOCRINE ORGANIZER OF THE CIRCADIAN PERIODISM

The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The paper deals with a bibliographical information, pertaining to the participation of the pineal gland in providing a chronorhythmic degree of order of body's physiological functions, as well as the results of the authors' own investigations that reveal the specific characteristics of disturbances of the morphologic structure of the rats' pinealocytes which were under a modification of the photoperiod and introduction of synthetic tetrapeptide — epithalone.

Key words: pineal gland, morphology, circadian rhythm.

Разом із супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса шишкоподібна залоза (ШЗ), або пінеальна залоза, епіфіз мозку, відіграє ключову роль у забезпеченні хроноритмічної впорядкованості фізіологічних функцій організму, хоча прямих нервових зв'язків між зазначеними структурами у вищих хребетних немає, а їх взаємодія відбувається через кров або спинномозкову рідину [8; 24].

Шишкоподібна залоза розвивається з даху III шлуночка під заднім кінцем мозолистого тіла і за допомогою корінця з'єднується із задньою та повідцевою спайками. Розташовується орган у задньому діенцефалоні, або епіталамусі. Зв'язок із мозком відбувається за допомогою анатомічного утворення — ніжки, своєрідного виросту даху III шлуночка. Від основи ШЗ відходять тонкі тяжі, які спрямовуються до габенулярної та задньої спайок, а також у габенулярне ядро.

Зовні ШЗ вкрита сполучнотканинною капсулою, від якої відходять тяжі (перетинки). Вони поділяють орган на часточки. В середині ШЗ

міститься порожнина — це продовження порожнини III шлуночка. Залозистій будові органа властиві множинні прошарки, у яких знаходяться судинно-нервові пучки [5; 22].

Строма ШЗ містить нейроглию і паренхіматозні клітини, що свідчить про секреторну функцію органа. Основним компонентом ШЗ є пінеалоцити — секреторні і фоторецепторні клітини, овальної або видовженої форми з розпливчастими контурами цитоплазми. Особливість клітинної будови органа та вміст фенестрованих капілярів, властивих ендокринним органам, дозволяє стверджувати, що ШЗ є провідною ланкою нейроендокринної системи [6; 7; 23].

Л. О. Бондаренко (2005) обґрунтовано концепцію, згідно з якою функціональна активність ШЗ є інтегральним показником, який залежить від спадковості, віку, чинників довкілля, активності ендокринної системи. Дано оцінку морфофункціональних змін ШЗ упродовж життя, виявлено загальну закономірність реакції пінеальної залози в динаміці у відповідь на екстремальні впливи [3].

Досліджено зміни ультраструктури пінеалоцитів у ШЗ молодих (4–6 міс.) і старих (22–24 міс.) мишей у весняно-літній і осінньо-зимовий періоди. У ШЗ виявлено збільшення з віком кількості неактивних і таких, що дегенерують, пінеалоцитів, а також об'єму сполучної тканини в капсулі та периваскулярних ділянках, що характерно для процесів старіння в інших органах. В осінньо-зимовий період у пінеалоцитах молодих і старих мишей у ранкові години виявлено зростання у цитоплазмі флокулентного матеріалу, який утворюється з гранул серотоніну. Послідовність його появи та характер виведення з клітин відповідають етапам процесу синтезу мелатоніну, підвищенню його продукції та секреції в осінньо-зимовий період. Чіткий зв'язок флокулентного матеріалу (мелатоніну) з ядерними порами, що може пояснити високу афінність цього антиоксиданта в захисті ДНК від пошкоджувальної дії вільних радикалів [14; 27; 38].

Зміни гістоструктури ШЗ статевозрілих кроликів породи шиншила, яких утримували впродовж 1 міс. за умов постійного освітлення (пригнічення синтезу мелатоніну), вказують на високе напруження функціональної активності пінеалоцитів, зумовлене, ймовірно, посиленням біосинтезом інших епіфізарних індоламінів, з подальшим апоптозом частини клітин внаслідок виснаження їх резервних можливостей [31].

Іннервується ШЗ ссавців симпатичною нервовою системою [21; 30]. У ШЗ уся маса терміналей норадренергічних волокон закінчується в навколосудинних проміжках поблизу відростків пінеалоцитів (ендокринних одиниць залози) або на їх перикаріонах. У пінеальному комплексі ссавців норадреналін із симпатичних нервів вивільняється здебільшого в темряві та діє на мембрану пінеалоцитів через β - і в меншому ступені через α_1 -адренорецептори [9; 25], що призводить до синтезу мелатоніну в пінеалоцитах [11]. Крім адренергічної іннервації, ШЗ одержує також різноманітні неадренергічні нервові волокна як периферичного, так і центрального походження [19; 29]. При цьому периферичні парасимпатичні волокна від крилопіднебінного і вушного гангліїв трійчастого нерва є холінергічними, ВІП-ергічними і гістидинізолейцинергічними. Однак вплив неадренергічних нервових волокон у регуляції утворення пінеальних гормонів залишається малодослідженим.

Мелатонін — індол ШЗ, який виявляється у всіх хребетних, багатьох безхребетних тварин і навіть у деяких рослин і одноклітинних еукаріотичних видів [4; 12; 33]. Володіючи високою ліпо- і гідрофільністю, він проникає через будь-який бар'єр і розподіляється в організмі, виконує різноманітні функції, серед яких головною є хронорегуляторна [4; 17].

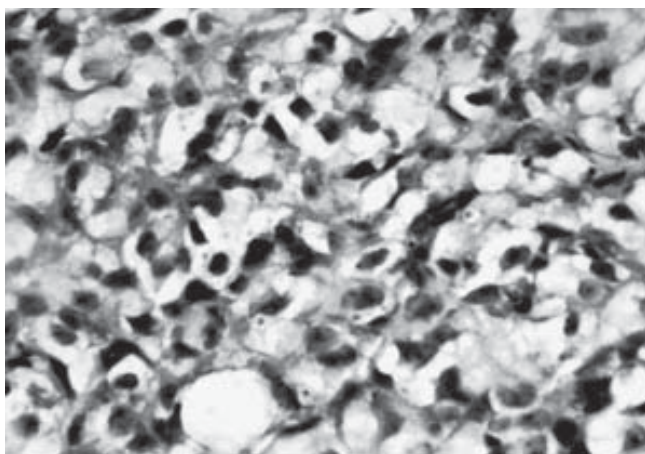
На думку В. Н. Анисимова (2007), у той час, коли рівень мелатоніну в крові низький, його мало утворюється в ШЗ, і навпаки [1]. З огляду на те, що синтез мелатоніну в ссавців практично точно відповідає активності постгангліонарних симпатичних нейронів, що залежить у першу чергу від фази фотоперіоду, усі клітини організму можуть реагувати на стан зовнішнього часозадавача за рівнем мелатоніну в циркулюючій крові. Тому мелатонін іноді називають «внутрішнім часозадавачем» [28; 36], а ШЗ — нейроендокринним трансдуктором [34], що перетворює закодовану в нервових імпульсах інформацію про тривалість фотоперіоду в гуморальну відповідь у вигляді рівня циркулюючого мелатоніну [13; 26; 37].

Важливим елементом власної секреторної активності ШЗ й механізмів керування її діяльністю є різні сполуки пептидної природи. Ендоплазматичний ретикулум і великі секреторні везикули пінеалоцитів можуть містити специфічний епіфізарний білок (неідентифікований пінеалін), а також інші, широко представлені в мозковій тканині пептиди: субстанцію Р, аргінін-вазотоцин, окситоцин, соматостатин, ліберини і статини, ВІП тощо. Набір пептидів варіює залежно від видової належності тварин. Так, у ШЗ щурів, на відміну від інших видів тварин, аргінін-вазотоцин відсутній, зате представлений аргінін-вазопресин [2; 15; 18].

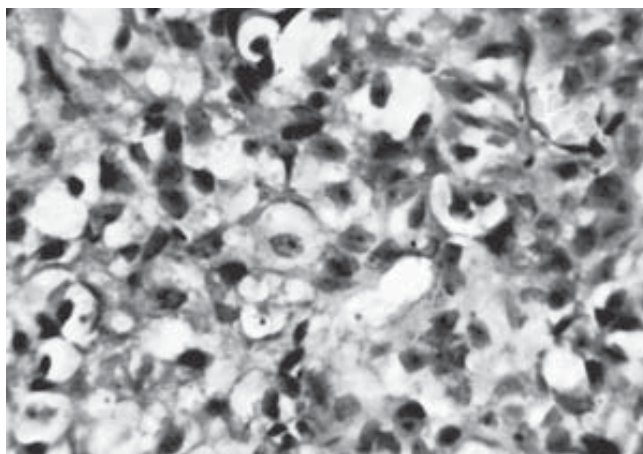
Разом із тим, у регуляції епіфізарної активності беруть участь й інші механізми. У мембранах пінеалоцитів виявлені рецептори дофаміну, простагландинів, глутамату, гліцину, глюкокортикоїдів, статевих гормонів, зокрема естрогенів [18]. Останні помітно підвищують синтез мелатоніну в експерименті *in vivo* та *in vitro* [12; 20]. Наявність у ШЗ різних біологічно активних речовин, різноманітність шляхів керування її діяльністю дозволило висловити цілком обґрунтовано припущення, що ШЗ є мультиефекторним органом [16; 32; 35; 39].

У шишкоподібній залозі статевозрілих щурів виявлено пінеалоцити різних типів, які спостерігаються незалежно від періоду доби. Виявляються великі світлі, малі темні та перехідні форми пінеалоцитів, однак співвідношення між ними істотно залежить від тривалості фотоперіоду.

Мікроскопічні дослідження шишкоподібної залози тварин в умовах стандартного режиму освітлення показали, що о 14.00 у складі нейротрансдуктора наявні як світлі, так і темні пінеалоцити. Пінеалоцити малого розміру розташовані щільно. Індоламінпродукувальні пінеалоцити інтенсивно темні, різної форми, ядрця не візуалізуються. Цитоплазма малооб'ємна, у вигляді вузького прозорого обідка оточує невелике неправильної форми ядро. Перикаріони таких клітин невеликі, базofilно забарвлені. Поліпептидпродукувальні пінеалоцити мають



a



б

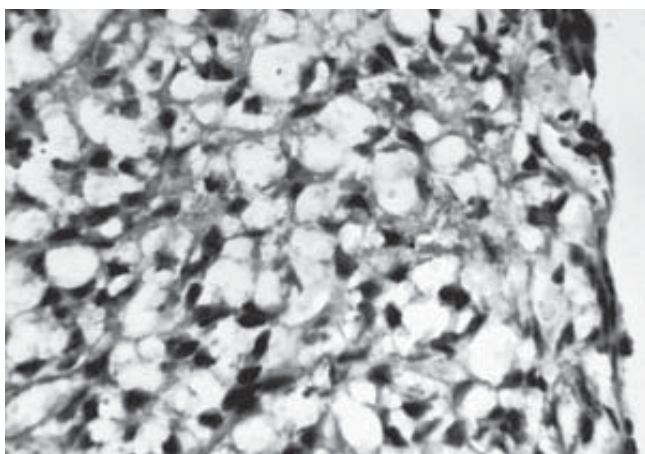
Рис. 1. Мікроскопічна організація пінеалоцитів щура при стандартному режимі освітлення. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 300$: *a* — о 14.00, пригнічення внутрішньоклітинних індоламінпродукувальних процесів у пінеалоцитах; *б* — о 02.00, багато великих клітин з оптично прозорою цитоплазмою

великі округлі ядра з помірно базофільною каріоплазмою, а цитоплазма набуває сітчастопінистого вигляду (рис. 1, *a*).

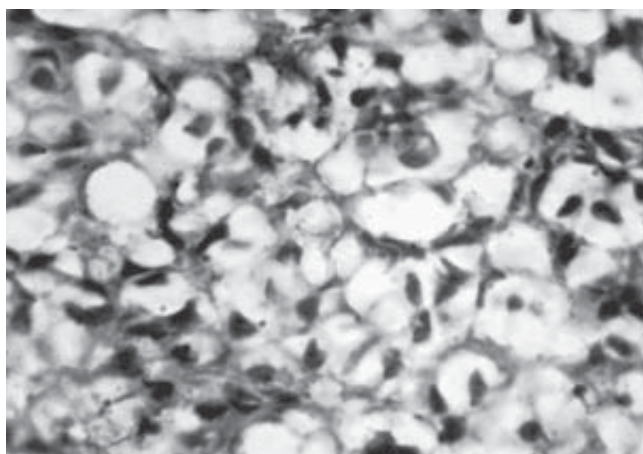
Втім, знеживлення тварин о 02.00 при стандартному світловому періоді дало змогу з'ясувати деякі відмінності структури ШЗ. Гістологічним дослідженням епіфіза мозку в цей період встановлено значну кількість великих і середнього розміру пінеалоцитів з об'ємними, інтенсивно забарвленими ядрами. Останні оточені світлою цитоплазмою, яка має слабкопінистий вигляд чи оптично прозора. Ядра неправильної форми, у каріоплазмі дифузно розподілений хроматин у дрібнодисперсному стані. Ці нейроендокриноцити концентруються в місцях розташування кровоносних капілярів. Перелічені цитологічні ознаки вказують на вираженість внутрішньоклітинних індоламінсинтезувальних процесів (рис. 1, *б*). Крім великих, трапляються малого розміру пінеалоцити. Ці клітини розта-

шовані у вигляді острівців, містять округле гетерохромне ядро й еозинофільну цитоплазму. Стан цього типу пінеалоцитів свідчить про зниження синтезу пінеальних пептидів у нічний період експерименту.

При вивченні структури ШЗ на тлі семидобового утримування тварин в умовах світлової депривації привертає увагу: о 14.00 на гістологічних зрізах середні та великі форми пінеалоцитів становлять абсолютну більшість, серед них домінують світлі клітини. Такі пінеалоцити мають світлу цитоплазму, у якій виявляються тяжі рожевого кольору при забарвленні гематоксилін-еозином. Їх ядра більші, неправильної форми, помірно базофільні. Для темних пінеалоцитів характерні дещо менші розміри тіл, потоншені відростки й інтенсивно базофільні цитоплазма й ядра. У світлих і темних пінеалоцитах спостерігались ознаки збудження, що вказує на їх гіперфункцію (рис. 2, *a*).



a



б

Рис. 2. Мікроскопічні зміни пінеалоцитів щура, який зазнав тривалої світлової депривації. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 300$: *a* — о 14.00, велика кількість індоламінпродукувальних пінеалоцитів; *б* — о 02.00, домінування світлих пінеалоцитів над темними

При моделюванні тваринам епіфізарної гіперфункції гістологічним дослідженням залози о 02.00 у складі нейроендокринної залози встановлено багато світлих пінеалоцитів. Такі клітини розташовані здебільшого дифузно. Поряд зі світлими пінеалоцитами в епіфізах мозку цієї групи тварин збільшується кількість темних клітин менших розмірів, їх тіла та відростки ущільнені порівняно зі щурами, яких знеживлювали в умовах постійної темряви о 14.00 (рис. 2, б).

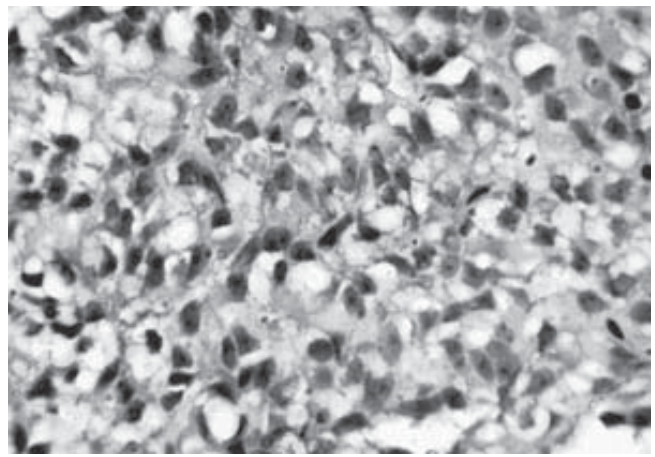
Відомо, що мелатонінутворювальна функція ШЗ виявляє чітку залежність від періоду доби. У денний період синтез епіфізарного мелатоніну мінімальний, а близько 02.00 спостерігається максимальна концентрація гормону в організмі.

Дослідження гістологічних препаратів ШЗ о 14.00 у тварин, які знаходилися в умовах тривалої світлової стимуляції, показали протилежні зміни у структурі цієї залози. На зрізі виявлено багато темних пінеалоцитів. Вони містять вузький обідок прозорої чи еозинофільної цитоплазми і невелике ядро, відповідно неправильної чи округлої форми. Високоактивні клітини практично відсутні. Ймовірно, це відображає реакцію на семидобовий світловий стрес і вказує на пригнічення вироблення гормонів (рис. 3, а).

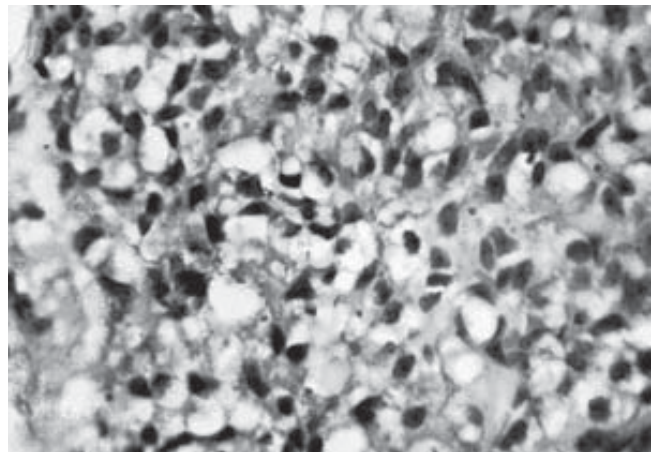
При утримуванні щурів в умовах тривалого освітлення о 02.00 мікроскопічно спостерігається картина, подібна до попереднього проміжку дослідження. Переважають пінеалоцити з інтенсивним забарвленням цитоплазми і ядер. Проте наявні поодинокі світлі клітини, що мають більші розміри й оптично прозору цитоплазму. При цьому зменшується розмір ядер цих клітин, хроматин набуває грубодисперсного характеру, а ядерця слабо диференціюються. Подібні зміни свідчать про гальмування внутрішньоклітинних синтетичних процесів, зокрема мелатоніну (рис. 3, б).

На основі аналізу даних про амінокислотний склад пептидів шишкоподібної залози в Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції і геронтології ПЗО РАМН сконструйований і синтезований тетрапептид — епіталон. Попередні дослідження показали, що він має онкостатичну, антиоксидантну та геропротекторну дію [10]. Відомості, що віддзеркалюють ефекти епіталону на морфологічні зміни в ШЗ при тривалій експозиції світлом відсутні.

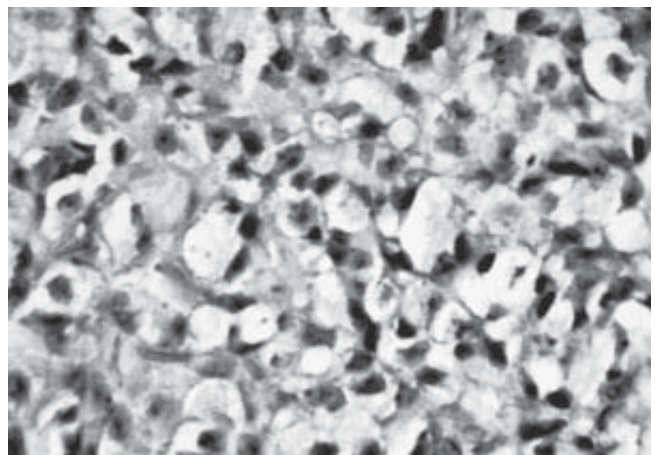
При щоденному введенні синтетичного тетрапептиду епіталону (0,5 мкг/кг маси тіла) щурам, які перебували при постійному освітленні, виявлено ознаки покращання функціональної активності пінеалоцитів (рис. 3, в). У складі досліджуваної структури менше темних клітин, ніж при аналізі мікропрепарату епіфіза мозку тварин, які зазнали дії світлового стресу без ін'єкцій епіталону. Наявні світлі пінеалоцити як з інтенсивно прозорою цитоплазмою, так і по-



а



б



в

Рис. 3. Вплив постійного освітлення на мікроскопічний стан пінеалоцитів щура. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 300$: а — о 14.00, багато темних пінеалоцитів у складі шишкоподібної залози; б — о 02.00, у складі залози помітні світлі та темні пінеалоцити; в — при введенні епіталону, багато світлих пінеалоцитів у складі шишкоподібної залози

мірно базофільною. Ядра таких клітин округло-овальної чи еліпсоподібної форми, помірно базофільно зафарбовані. У їх каріоплазмі спостерігаються ядерця. Наведена картина дозволяє дійти висновку про підвищення епіталоном синтетичної активності пінеалоцитів.

Отже, епіталон протективно впливає на структуру пінеалоцитів шурів, які знаходилися за умов постійного освітлення; індукує компенсаторно-адаптаційні перебудови, спричинює відновлення серотонін-продукувальної активності залози в денний період спостереження та зростання о 02.00 кількості гранул мелатоніну в пінеалоцитах і рівня хронобіотика в плазмі крові. Одним із механізмів впливу епіталону на функціональний стан ШЗ при дії постійного освітлення, на нашу думку, може бути тенденція до нормалізації балансу нейромедіаторів у мозкових структурах і, як наслідок, відновлення чутливості залози до периферичних регуляторних сигналів.

Висновки

1. У тварин, що перебували в умовах стандартного фотоперіоду у нічний період експерименту структурна організація шишкоподібної залози віддзеркалює вираженість внутрішньоклітинних індоламінсинтезувальних процесів і зниження синтезу пінеальних пептидів. О 14.00 морфологічна будова відзначається зворотним характером.

2. На відміну від світлової депривації, в умовах цілодобового постійного освітлення мікроскопічна організація пінеалоцитів свідчить про виражені порушення реактивного характеру на тлі пригнічення біосинтетичних внутрішньоклітинних процесів. Зокрема, о 14.00 виявляються здебільшого темні пінеалоцити, що містять вузький обідок прозорої чи еозинофільної цитоплазми і невелике, неправильної чи округлої форми ядро.

3. Ін'єкції синтетичного епіфізарного тетрапептиду епіталону привели до покращання функціональної активності пінеалоцитів. Це проявилось збільшенням кількості світлих пінеалоцитів, які характеризувалися інтенсивно прозорою чи помірно базифільною цитоплазмою, ядрами округло-овальної чи еліпсоподібної форми з чітко помітними ядерцями в їх каріоплазмі.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести ультрамікроскопічні, морфометричні й імуногістохімічні дослідження структури шишкоподібної залози за зміненого фотоперіоду з метою глибшого розуміння місця і ролі цього провідного нейроендокринного трансдуктора у механізмах циркадіанних ритмів головного мозку вищих хребетних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: перспективы применения для профилактики рака и преждевременного старения / В. Н. Анисимов // Вестник восстановительной медицины. – 2007. – № 1 (19). – С. 4–7.

2. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология / Э. Б. Арушанян // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 22. – С. 1–8.

3. Бондаренко Л. А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной железы : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра биол. наук: спец. 14.01.14 / Л. А. Бондаренко ; Ин-т эндокринологии и обмена веществ АМН Украины. – К., 2003. – 36 с.

4. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л. А. Бондаренко, Г. И. Губина-Вакулик, Н. Н. Сотник, А. Р. Геворкян // Проблемы эндокринной патологии. – 2005. – № 4. – С. 38–45.

5. Заморский И. И. Функциональная организация фотопериодической системы мозга / И. И. Заморский, В. П. Пишак // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37–53.

6. Копылова Г. В. Влияние фотопериодов на ультраструктуру пинеалоцитов мышей разного возраста: выявление мелатонина / Г. В. Копылова, И. Ф. Лабунец // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 486–493.

7. Коркушко О. В. Геропротекторный эффект пептидного препарата эпифиза эпигаламина у пожилых людей с ускоренным старением / О. В. Коркушко, В. Х. Хавинсон // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 9. – С. 328–332.

8. Мелатонин в норме и патологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская, В. Н. Анисимов. – М. : Медпрактика, 2004. – 308 с.

9. Перцов С. С. Роль супрахиазматического ядра гипоталамуса в реализации эффектов мелатонина на тимус, надпочечники и селезенку крыс / С. С. Перцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 4. – С. 364–367.

10. Пишак В. П. Сравнительная характеристика действия мелатонина и эпигаламина на состояние нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс, находящихся в условиях постоянного освещения / В. П. Пишак, Р. Е. Булик // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 33–36.

11. Пишак В. П. Механизмы участия шишкоподібної залози в забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій / В. П. Пішак, Р. Є. Булик // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 5–8.

12. Пишак В. П. Центральні механізми циркадіанних ритмів ссавців / В. П. Пішак, Р. Є. Булик. – Чернівці : Медуніверситет, 2009. – 320 с.

13. Пишак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації / В. П. Пішак. – Чернівці : Медакадемія, 2003. – 152 с.

14. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика / В. Н. Анисимов, Е. К. Айламазян, Д. А. Батурин [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 52, № 2. – С. 47–58.

15. Сопова И. Ю. Влияние мелатонина на взаимосвязь между уровнем ПОЛ и протеолитической активностью в базальных ядрах головного мозга крыс при острой гипоксии / И. Ю. Сопова, И. И. Заморский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2006. – Т. 142, № 7. – С. 94–96.

16. Шишкоподібна залоза і хроноритми функцій нирок. Вплив стресу та солей важких металів / В. П. Пішак, Р. Є. Булик, М. І. Грицюк [та ін.]. – Чернівці : Медуніверситет, 2008. – 406 с.

17. A simple model for circadian timing by mammals / F. R. Cardoso, F. A. de Cruz, D. Silva, C. M. Cortez / Braz. J. Med. Biol. Res. – 2009. – Vol. 42, N 1. – P. 122–127.

18. *Active zone proteins are dynamically associated with synaptic ribbons in rat pinealocytes / I. Spiwox-Becker, C. Maus, S. Tom Dieck [et al.] // Cell Tissue Res. – 2008. – Vol. 333, N 2. – P. 185–195.*
19. *Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. – 2005. – Vol. 20. – P. 291–303.*
20. *Cardinali D. P. Melatonin. Physiology and clinical applications / D. P. Cardinali // Vertex. – 2007. – Vol. 74. – P. 288–293.*
21. *Circadian difference in firing rate of isolated rat supra-chiasmatic nucleus neurons / N. I. Kononenko, M. C. Kuehl-Kovarik, K. M. Partin, F. E. Dudek // Neurosci Lett. – 2008. – Vol. 436, N 3. – P. 314–316.*
22. *Couto-Moraes R. The immune-pineal axis: stress as a modulator of pineal gland function / R. Couto-Moraes, J. Palermo-Neto, R. P. Markus // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1153. – P. 193–202.*
23. *Dubocovich M. L. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals / M. L. Dubocovich, M. Markowska // Endocrine. – 2005. – Vol. 27, N 2. – P. 101–110.*
24. *Effect of pinealectomy on the morphology of the chick cervical spinal cord: a stereological and histopathological study / M. Turgut, T. A. Turkmani, H. Aslan [et al.] // Brain Res. – 2007. – Vol. 1129, N 1. – P. 166–173.*
25. *Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol. 60, N 3. – P. 97–108.*
26. *Escames G. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm / G. Escames, D. Acuña-Castroviejo // Rev. Neurol. – 2009. – Vol. 48, N 5. – P. 245–254.*
27. *Fernández-Tresguerres J. A. Melatonin: old molecule, new medicament / J. A. Fernández-Tresguerres // An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.). – 2008. – Vol. 125, N 4. – P. 681–696.*
28. *Gene expression in the suprachiasmatic nuclei and the photoperiodic time integration / B. V. Tournier, J. Birkenstock, P. Pévet, P. Vuillez // Neuroscience. – 2009. – Vol. 160, N 1. – P. 240–247.*
29. *Kaur S. Optic enucleation eliminates circadian rhythm shifts induced by stimulating the intergeniculate leaflet in Syrian hamsters / S. Kaur, B. Rusak // Neurosci Lett. – 2007. – Vol. 427, N 2. – P. 107–111.*
30. *Kuhlman S. J. Biological Rhythms. Workshop IB: neurophysiology of SCN pacemaker function / S. J. Kuhlman // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 2007. – Vol. 72. – P. 21–33.*
31. *Lack of a time-dependent effect of melatonin on radiation-induced apoptosis in cultured rat lymphocytes / E. Yurtcu, Y. Guney, M. Ergun [et al.] // Cell Biol. Int. – 2007. – Vol. 31, N 10. – P. 1144–1149.*
32. *Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions / R. J. Reiter, D. X. Tan, M. P. Terron [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2007. – Vol. 54, N 1. – P. 1–9.*
33. *Melatonin signaling and cell protection function / F. Luchetti, B. Canonico, M. Betti [et al.] // FASEB J. – 2010. – Vol. 24, N 10. – P. 3603–3624.*
34. *Ontogeny of circadian organization in the rat / S. Yamazaki, T. Yoshikawa, E. W. Biscoe [et al.] // J. Biol. Rhythms. – 2009. – Vol. 24, N 1. – P. 55–63.*
35. *Photoperiodic control of melatonin synthesis in fish pineal and retina / L. Besseau, R. Vuilleumier, S. Sauzet [et al.] // J. Soc. Biol. – 2007. – Vol. 201, N 1. – P. 13–20.*
36. *Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance / R. J. Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 17, N 2. – P. 273–285.*
37. *Reiter R. J. Melatonin: a multitasking molecule / R. J. Reiter, D. X. Tan, L. Fuentes-Broto // Prog. Brain Res. – 2010. – Vol. 181. – P. 127–151.*
38. *Serotonin now: Part 1. Neurobiology and developmental genetics / C. Kriegerbaum, L. Gutknecht, A. Schmitt [et al.] // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 2010. – Vol. 78, N 6. – P. 319–331.*
39. *The aging brain, neuroinflammatory signaling and sleep-wake regulation / G. Bertini, V. Colavito, C. Tognoli [et al.] // Ital. J. Anat. Embryol. – 2010. – Vol. 115, N 1/2. – P. 31–38.*

УДК 616-71:005.6

О. А. Тарабрин, д-р мед. наук, проф.,
И. И. Тютрин¹, д-р мед. наук, проф.,
А. В. Туренко, засл. врач Украины,
С. С. Щербаков,
Д. Г. Гариченко

НОВЫЙ МЕТОД В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ Сибирский медицинский университет, Томск, Россия

УДК 616-71:005.6

О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін¹, О. В. Туренко, С. С. Щербаков, Д. Г. Гариченко
НОВИЙ МЕТОД У ДОСЛІДЖЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
¹ Сибірський медичний університет, Томськ, Росія

У статті висвітлено новий метод дослідження функціонального стану системи гемостазу: апаратно-програмний комплекс для клініко-діагностичних досліджень реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд». Показана кореляція представленого методу з традиційними методиками дослідження системи гемокоагуляції. Доведено переваги досліджуваного методу.

Ключові слова: ТЕЛА, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, діагностика.