

Міністерство освіти і науки України
Департамент науки і освіти Харківської обласної державної адміністрації
Комунальний заклад «Харківська обласна Мала академія наук
Харківської обласної ради»

Відділення: хімія та біологія

Секція: біологія людини

**КОРЕКЦІЯ МАСИ ТІЛА І ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНУ
НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ЩУРІВ ПРЕПАРАТОМ
«ВІТА-МЕЛАТОНІН» ПРИ СВІТЛОВОМУ ДЕСИНХРОНОЗІ**

Роботу виконала:

Закройщикова Елеонора Вячеславівна,
учениця 11 класу Комунального
закладу «Харківський ліцей № 116
Харківської міської ради», вихованка
Комунального закладу «Харківська
обласна Мала академія наук
Харківської обласної ради»

Наукові керівники:

Комісова Тетяна Євгенівна,
професорка кафедри анатомії і
фізіології людини імені доктора
медичних наук, професора
Я.Р. Синельникова Харківського
національного педагогічного
університету імені Г.С. Сковороди,
кандидат біологічних наук;
Бугакова Оксана Володимирівна,
вчителька біології Комунального
закладу «Харківський ліцей № 116
Харківської міської ради», кандидат
педагогічних наук, Заслужений
працівник освіти України.

КОРЕКЦІЯ МАСИ ТІЛА І ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ЩУРІВ ПРЕПАРАТОМ «ВІТА-МЕЛАТОНІН» ПРИ СВІТЛОВМУ ДЕСИНХРОНОЗІ

Закройщикова Елеонора Вячеславівна; Комунальний заклад «Харківська обласна Мала академія наук Харківської обласної ради»; Комунальний заклад «Харківський ліцей № 116 Харківської міської ради»; 11 клас; м. Харків;

Комісова Тетяна Євгенівна, професорка кафедри анатомії і фізіології людини імені доктора медичних наук, професора Я.Р. Синельникова Харківського національного педагогічного університету імені Г. С. Сковороди, кандидат біологічних наук;

Бугакова Оксана Володимирівна, вчитель біології Комунального закладу «Харківський ліцей № 116 Харківської міської ради», кандидат педагогічних наук, Заслужений працівник освіти України.

На сьогодні опублікована незначна кількість наукових праць, в яких зазначено вплив цілодобового освітлення та профілактична дія препарату «Віта-мелатоніну» на зміни маси тіла щурів у динаміці спостереження та зміни глюкокортикоїдної і катехоламінової гормонпродукції надниркових залоз. Це і зумовлює необхідність більш докладного вивчення даної теми з метою розробки заходів профілактики розвитку стресу та пов'язаних з ним хвороб адаптації.

У проведеному дослідженні виявили зміни у динаміці маси тіла і гормональному профілю надниркових залоз самців щурів за умов світлового десинхронозу та при фармакологічній корекції препаратом «Віта-мелатонін».

Під час проведення дослідження встановлено, що на 3,5 місяці експерименту у самців, які знаходилися при цілодобовому освітленні поява надлишкової маси тіла склала +15,9%, тоді як профілактичне введення мелатоніну при світловому десинхронозі забезпечило майже 50% нормалізацію маси тіла, у порівнянні з тваринами, які утримувалися при цілодобовому освітленні. При загальному макроскопічному дослідженні, за даними протоколу розтину визначено, що у самців усіх піддослідних груп не має виразних анатомопатологічних змін органів та тканин. З'ясовано, що рівень адреналіну у плазмі крові самців щурів, які знаходилися при цілодобовому освітленні зріс на +55,5% ($p < 0,05$). Це, ймовірно, свідчить про мобілізацію у них механізмів адаптації організму при світловому десинхронозі, як стресового чинника. Виявлено, що рівень кортикостерону у плазмі крові самців ЦО-групи, зріс на +38,4% ($p < 0,05$), у порівнянні з К-групою. Ймовірно, така гіперпродукція глюкокортикоїдного гормону забезпечує легкодоступне джерело енергії для реалізації реакцій адаптації до цілодобового освітлення. Визначено, що введення препарату «Віта-мелатонін» профілактично вплинуло на порушення катехоламіної та глюкокортикоїдної функції надниркових залоз в умовах зміни режиму освітлення. Так, у самців ЦО+М-групи концентрація адреналіну у плазмі крові знизилася на 27,8% ($p < 0,05$), у порівнянні з ЦО-групою, а рівень кортикостерону – на 26,4% ($p < 0,05$), відповідно. Введення препарату «Віта-мелатонін» може розглядатися як ефективний корекційний засіб виникнення порушень мобілізаційних сил організму та дисбалансу гомеостазу гормонотворюючої функції надниркової залози, які виникають у відповідь на потужний стресовий чинник – цілодобове освітлення.

Ключові слова: надниркові залози, цілодобове освітлення, маса тіла, кортикостерон, алреналін.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ГОРМОНУТВОРЮЮЧА ФУНКЦІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ЇЇ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЗМІНІ РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ.....	9
1.1. Сучасні уявлення щодо гормональної функції надниркових залоз.....	9
1.1.1. Глюкокортикоїди: синтез, механізм дії, вплив на обмін речовин та функції організму.....	10
1.1.2. Катехоламінові гормони.....	18
1.2. Функціональна активність ланок стрес-реалізуючої та стрес- лімітуючої систем в умовах світлового десинхронозу	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	26
РОЗДІЛ 3. ВИЯВЛЕННЯ ВПЛИВУ СВІТЛОВОГО ДЕСИНХРОНОЗУ НА МАСУ ТІЛА І ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЇХНІХ ПОРУШЕНЬ ПРЕПАРАТОМ «ВІТА-МЕЛАТОНІН».....	29
3.1. Динаміка маси тіла у самців щурів при зміні режиму освітлення та при корекції препаратом «Віта-мелатонін».....	30
3.2. Стан внутрішніх органів самців щурів при загальному макроскопічному дослідженні.....	31
3.3. Аналіз гормонотворюючої активності надниркових залоз щурів в умовах світлового десинхронозу та за умов корекції «Віта- мелатоніном»	33
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	40

ВСТУП

Світло є екологічним фактором, що впливає на фізіологічні функції ссавців. Кодування інформації про світловий режим здійснюється за допомогою епіфізарного гормону – мелатоніну, який і забезпечує адаптацію організмів до циркадних ритмів навколишнього середовища та їхню корекцію відповідно до такої періодичності [40]. Також науковцями доведено що епіфіз (шишкоподібна залоза) належить до складових центральної ланки стрес – лімітуючих систем, які захищають організм від патогенного руйнівного впливу стресорів [12, 38]. У той же час периферичні гілки цієї системи включають два відділи: гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalову систему, кінцевим продуктом якої є глюкокортикоїди, та симпатичну, кінцевим продуктом якої є катехоламіни (адреналін та норадреналін).

Стресорні впливи зумовлюють активацію усіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи, при цьому кортикостероїдам належить основна роль у пристосуванні організму до чинників навколишнього середовища [35, 43, 48]. Це пов'язано з тим, що в розвитку стресової реакції найбільш важливою є не мобілізаційна, а адаптаційна фаза. Саме остання відіграє ключову роль у нормалізації гомеостазу [50]. Кортикостероїди при надходженні у кров захищають периферичні та центральні ланки регуляції гомеостазу від надмірного збудження. Як результат – усі процеси, що активовані стресорними впливами, упродовж короткого постстресорного періоду повертаються до свого початкового функціонального стану [51]. Тобто саме у період доби, коли спостерігається максимальна концентрація кортикостероїдів, організм є найбільш толерантним до дії стресового чиннику. Ефект стресу на секрецію кортикостерону насамперед зумовлений стимуляцією нейронів гіпоталамусу, які містять основні стрес-релізінг гормони (кортиколіберин та вазопресин), що й запускають стресорні реакції організму внаслідок

регуляції синтезу адренкортикотропного гормону [17]. Стрес також активує опіоїдергічну систему в надниркових залозах та гіпоталамусі [17, 55]. У реалізації відповіді на стресовий чинник провідна роль належить взаємодії епіфізу з гіпокампом, останній забезпечує емоціональний компонент стресорної реакції [5, 17]. Доведено, що зниження чутливості до стресу спричиняє гіпокампектомія, а стрес-протективну роль виконує шишкоподібна залоза за допомогою мелатоніну [11,12, 28]. Він є активною метаболітотропною сполукою, що виявляє антиоксидантну та антиапоптотичну активність [10]. Так, різноманітні типи стресорів (світловий десинхроноз, біль, примусове плавання, охолодження) викликають активацію епіфізу та посилюють вироблення його індолюного гормону, як прояв захисної антистресорної реакції [10, 21, 28, 54]. Тобто посилення секреції глюкокортикоїдних гормонів у відповідь на стресовий вплив, у тому числі й зміну освітлення, є однією з ключових ланок адаптації організму та відбиває стрес-реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-нейросекреторної системи.

За дії будь-якого стресового чиннику в терміновій мобілізації фізіологічних функцій та енергетичних ресурсів організму активація симпато-адреналової системи відіграє провідну роль. При тривалому іммобілізаційному стресі виникає комплекс структурно-функціональних порушень практично в усіх органах і системах [17]. Хоч діяльність симпато-адреналової системи й має циркадіанний характер, однак на сьогодні особливості її ритмічного функціонування недостатньо вивчені. Особливо це стосується зміни гормональної активності надниркових залоз при перебуванні організму в умовах зміни режиму або цілодобового освітлення. При цьому у науковій літературі дані щодо зміни рівню гормонального профілю надниркових залоз в умовах світлового десинхронозу практично не зустрічаються. Однак саме десинхронізація глюкокортикоїдної продукції провокує появу негативних змін у чіткому й узгодженому функціонуванні стрес – реалізуючих і стрес – лімітуючих

систем, що чітко відбивається на адаптаційних можливостях організму [21].

В останні роки для корекції порушень у роботі залоз внутрішньої секреції, які виникають при перебуванні організму за умов подовженої світлової частини доби (світловому десинхронозі) застосовуються синтетичні аналоги епіфізарного мелатоніну [41, 57]. Серед них і препарат «Віта-мелатонін». Слід наголосити, що на сьогодні оприлюднена незначна кількість публікацій стосовно зміни гормональної діяльності надниркових залоз при використанні мелатоніну, або інших синтетичних аналогів за умов тривалої дії штучного цілодобового освітлення як іммобілізаційного стресового чинника. Наукові праці, де указувався б вплив цілодобового світлового навантаження та профілактична дія препарату «Віта-мелатонін» на зміни маси тіла щурів у динаміці експерименту, практично відсутні. У той же час гормональні зрушення, які виникають при світловому десинхронозі, здатні викликати патологічні прояви в кожному органі, що й зумовлює необхідність більш докладного вивчення цієї теми з метою розробки заходів профілактики розвитку стресу та пов'язаних з ним хвороб адаптації.

У зв'язку з вищезазначеним, *метою* нашого дослідження є встановлення змін у динаміці маси тіла й гормональному профілю надниркових залоз самців щурів за умов світлового десинхронозу та при фармакологічній корекції препаратом «Віта-мелатонін».

Завдання дослідження:

1. Оцінити динаміку маси тіла в самців щурів при зміні режиму освітлення та при корекції препаратом «Віта-мелатонін».
2. Провести аналіз стану внутрішніх органів самців при загальному макроскопічному дослідженні.
3. Визначити зміни гормоноутворюючої активності надниркових залоз щурів за умов цілодобового освітлення.

4. Виявити вплив профілактичного введення препарату «Віта-мелатонін» на розвиток порушень у гормонпродукуючій функції надниркових залоз щурів, які знаходилися в умовах світлового десинхронозу.

Об'єкт дослідження – маса тіла та гормональна функція надниркових залоз щурів за різних умов освітлення та при профілактичному застосуванні препарату «Віта-мелатонін» для попередження негативних наслідків світлового десинхронозу.

Предмет дослідження – показники динаміки маси тіла й гормональної активності надниркових залоз у щурів, які знаходилися при різних режимах освітлення та при корекції «Віта-мелатоніном».

Методи дослідження: фізіологічні (визначення маси тіла, абсолютної і відносної маси надниркових залоз); імуноферментні (виявлення вмісту кортикостерону й адреналіну в плазмі крові тварин); методи математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Під час проведення наукового дослідження набуло подальшого розвитку вивчення впливу світлового десинхронозу на зміну маси тіла в динаміці експерименту та гормонпродукуючу функцію надниркових залоз щурів. Показано, що в тварин на тлі цілодобового освітлення поява надлишкової маси тіла склала майже 16% у порівнянні з контрольною групою тварин, а високий приріст кортикостерону й адреналіну, ймовірно, свідчить про мобілізацію в них механізмів адаптації й резистентності організму при цілодобовому освітленні. Уперше виявлений позитивний ефект від застосування «Віта-мелатоніну» для профілактики появи надлишкової маси тіла, так його застосування забезпечило майже 50% нормалізацію маси тіла порівняно з тваринами, які зазнали світлового десинхронозу.

Отримані результати застосування препарату «Віта-мелатонін» при порушенні гормоноутворюючої функції надниркових залоз на тлі цілодобового освітлення дозволяють розглядати його як ефективний

профілактичний засіб виникнення порушення мобілізаційних сил організму та дисбалансу гомеостазу у відповідь на стресовий чинник. Його використання розширить перелік засобів, спрямованих на корекцію та зниження прояву зазначених розладів у людей, які тривалий час перебувають в умовах штучного освітлення.

Практичне значення. З'ясування особливостей хроноритмологічних перебудов гормональної функції надниркових залоз при впливі потужного стресового чинника – цілодобового освітлення та при профілактичній дії синтетичного аналогу мелатоніну за умов дисфункції шишкоподібної залози, дозволить розробити більш детальні хронобіологічні критерії ранньої діагностики й профілактики стресу. Отримані дані експериментально підтверджують доцільність застосування препарату «Віта-мелатонін» для корекції порушень, які виникають на тлі світлового десинхронозу.

РОЗДІЛ 1

ГОРМОНУТВОРЮЮЧА ФУНКЦІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ЇЇ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЗМІНІ РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ

1.1. Сучасні уявлення щодо гормональної функції надниркових залоз

Надниркові залози виробляють біологічно активні речовини – гормони, які надходять прямо в кров. Вони мають два шари: кірковий та мозковий [7].

Кіркова речовина становить близько 90% загальної маси залоз. Її утворюють клітини, які продукують кортикостероїдні та статеві гормони. У кірковому шарі виділяють три зони, що відрізняються одна від одної будовою складових клітин [2].

1. Клубочкова – займає близько 15% всього кіркового шару. До її складу входять дрібні клітини, зібрані в «клубочки», що синтезують мінералокортикоїди: альдостерон, 11-дезоксикортикостерон. Ці гормони беруть участь у регуляції артеріального тиску та водно-сольового балансу [2, 7].

2. Пучкова – її структуру складають довгі пучки великих клітин, що займають дві третини кори надниркових залоз. Вони виробляють глюкокортикоїди – гормони, що впливають на імунітет, пригнічують зростання сполучної тканини, а також знижують інтенсивність запальних, алергічних реакцій в організмі. До них належить, зокрема, кортизол (гідрокортизон), кортизон, кортикостерон, 11-дегідрокортикостерон [19].

3. Сітчаста – складається з тонкого шару дрібних клітин різної форми, які утворюють сітчасту структуру. Тут відбувається продукція статевих гормонів – андростендіону (попередника тестостерону), дегідроепіандростерону та дегідроепіандростерон-сульфату, які

відповідають за розвиток вторинних статевих ознак людини, відіграють суттєве значення під час виношування плоду [2, 19].

Мозковий шар, розташований у центрі надниркових залоз, складається з хромафінних клітин. Незважаючи на малу частку у загальному обсязі залоз, саме клітинами мозкового шару продукуються катехоламіни – адреналін та норадреналін, які керують роботою організму в умовах стресу [7].

1.1.1. Глюкокортикоїди: синтез, механізм дії, вплив на обмін речовин та функції організму

У корі надниркових залоз синтезуються близько 59 різних гормонів, які називають кортикостероїдами або кортикоїдами. Кортикостероїди включають дві великі групи гормонів – глюкокортикоїди та мінералокортикоїди [2].

Глюкокортикоїди *секретуються* в пучковій та сітчастій зонах кори надниркової залози та залучені до регуляції широкого спектру функцій підтримки гомеостазу, включаючи енергетичне регулювання, забезпечення та модуляцію імунної відповіді. Основним глюкокортикоїдом є кортизол, інші глюкокортикоїди кортизон, 11-дезоксикортизол та 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон секретуються у менших кількостях. Наприклад, кортизолу приблизно в 10 разів більше продукується в порівнянні з кортикостероном [16].

Усі стероїдні гормони побудовані на основі 17 вуглецевої структури циклопентанпергідрофенантрону, що включає три кільця. Стероїдні гормони надниркових залоз утворюються з холестеролу, який головним чином надходить із крові в ендокринні клітини шляхом опосередкованого рецепторами ендоцитозу з циркулюючих у крові ліпопротеїнів низької щільності [36]. Незначна кількість холестеролу синтезується в самих ендокринних клітинах у невеликій кількості з ацетил-КоА через проміжне утворення мевалонату та сквалена. Значна частина холестеролу піддається в надниркових залозах етерифікації та накопичується в цитоплазмі в

ліпідних бульбашках у вигляді його ефірів. При стимуляції надниркових залоз за допомогою адренкортикотропним гормоном (АКТГ) або цАМФ відбувається активація естерази та вільний холестерол, що утворюється, транспортується в мітохондрії, де перетворюється в прегненолон [44]. У ссавців та людини всі стероїдні гормони синтезуються з холестеролу через проміжне утворення прегненолону в ході послідовних реакцій, які протікають в мітохондріях або ендоплазматичному ретикулюмі клітин надниркових залоз [36, 44].

Секреція кортизолу залежить від АКТГ, виділення якого у свою чергу регулюється кортикотропін-релізінг-гормоном (КРГ, кортиколіберин). Ці гормони пов'язані між собою класичною петлею негативного зворотного зв'язку. Кортиколіберин надходить у кров гіпоталамо-гіпофізарної ворітної системи з гіпоталамусу. Підвищення рівня вільного кортизолу гальмує секрецію КРГ. У корі надниркових залоз АКТГ зв'язується зі специфічними рецепторами на клітинній поверхні, які через гуанінуклотидзв'язуючий білок стимулюють аденілатциклазу. Це призводить до підвищення рівня цАМФ, що стимулює протеїнкіназу А. Протеїнкіназа А сприяє перенесенню холестерину з цитозолу в мітохондрії, де розташований перший фермент розщеплення бічних ланцюгів [3]. Також АКТГ підвищує швидкість відщеплення бічного ланцюга від холестеролу реакції, лімітує швидкість стероїдогенезу в цілому. Вивільнення АКТГ і секреція кортизолу регулюється нервовими імпульсами, які надходять з різних відділів нервової системи. Існує ендогенний ритм, що визначає секрецію КРГ а, отже, і АКТГ. Цей циркадний ритм у крові налаштований так, щоб забезпечувати збільшення кортизолу незабаром після засинання [10]. Під час сну рівень кортизолу продовжує зростати й досягає піку незабаром після засинання, потім поступово падає до мінімальних величин до кінця дня та в ранніх вечірніх годинах [32].

Збільшення концентрації кортизолу й кортикостерону рано вранці частково може бути обумовлено відсутністю прийомів їжі протягом ночі. У людей, які ведуть нічний спосіб життя, наприклад, робітники третьої зміни, характер виділення кортизолу може бути змінений [32]. Зникнення добової періодичності секреції стероїдів зазвичай пов'язано з патологією гіпоталамо-гіпофізарної системи, деякими видами депресивних станів, а також з далекими перельотами через кілька часових поясів [20]. На секрецію кортизолу і кортикостерону впливають також фізичний та емоційний стрес, стан тривоги, страху, хвилювання й біль [34]. Ці реакції можуть нівелювати впливи системи негативного зворотного зв'язку та добового ритму. Слід зазначити, що при вагітності плацента виробляє ряд гормонів, які беруть участь у регуляції рівня глюкокортикоїдів у крові: хоріальний АКТГ, плацентарний кортиколіберин. Причому до пологів концентрація плацентарного кортиколіберину в крові зростає [37].

Механізм дії. Глюкокортикоїди ліпофільні. Вільні гормони легко дифундують крізь плазматичну мембрану будь-якої клітини. Однак тільки в клітинах-мішенях вони знаходять свій специфічний рецептор, який має високу ступінь спорідненості до гормону. Рецептор глюкокортикоїдів – ядерний фактор транскрипції – поліпептид с M_r 94 кД виявлений практично у всіх ядерних клітинах [47]. У цитоплазмі клітини рецептор мішені знаходиться в комплексі з молекулярними шаперонами. При зв'язуванні кортизолу з рецептором молекула шаперону від'єднується, а комплекс кортизол-рецептор переміщується в ядро клітини-мішені. Гормон-рецепторний комплекс зв'язується зі специфічною областю ДНК та активує специфічні гени. Внаслідок виборчої дії на транскрипцію генів та синтез відповідних мРНК відбувається зміна змісту певних білків, що позначається на активності тих чи інших процесів метаболізму. Регуляція швидкості транскрипції – це найважливіший елемент механізму дії глюкокортикоїдних гормонів, але він не є єдиним. Вдалося виявити, що ці гормони регулюють також процесинг та транспорт ядерних транскриптів,

швидкість розпаду специфічних мРНК, посттрансляційний процесинг деяких білків [60].

Вплив на обмін речовин та функції організму. Втрата кортикоїдної функції надниркових залоз веде до летального результату. Надмірний або недостатній вміст у крові глюкокортикоїдів незалежно від причин зсуву викликає ряд серйозних ускладнень безпосередньо обумовлених впливом цих гормонів на обмін речовин.

Сама назва «глюкокортикоїди» пов'язана зі здатністю гормонів цієї групи стимулювати утворення глюкози. Стимуляція забезпечується координованим гормональним впливом на різні тканини та метаболічні послідовності включає як катаболічні, так і анаболічні ефекти. Глюкокортикоїди сприяють підвищенню вироблення глюкози в печінці за допомогою [23]: 1) збільшення швидкості глюконеогенезу; 2) стимуляції вивільнення амінокислот – субстратів глюконеогенезу – з периферичних тканин (м'язової, лімфоїдної) через активацію катаболічних процесів; 3) «пермісивної дії», що дозволяє іншим гормонам стимулювати ключові метаболічні процеси, у тому числі глюконеогенез, з максимальною інтенсивністю. Таким чином, глюкокортикоїди необхідні для прояви максимального ефекту інших гормонів. Крім того, глюкокортикоїди гальмують споживання й використання глюкози в позапечінкових тканинах, відбувається зменшення споживання глюкози внутрішніми органами, окрім головного мозку. Результат їх дії полягає в підвищенні рівня глюкози в плазмі. У здорових тварин цей вплив врівноважується інсуліном. Збалансованість цих двох впливів забезпечує нормальний рівень глюкози в крові, якщо ж має місце інсулінова недостатність, то введення глюкокортикоїдів викликає гіперглікемію; у протилежному випадку при недостатності глюкокортикоїдів знижується вироблення глюкози, зменшуються запаси глікогену та різко зростає чутливість до інсуліну [3]. Чутливість тканин до інсуліну глюкокортикоїди знижують, а контрінсулярні метаболічні ефекти можуть призвести до розвитку

стероїдного цукрового діабету [1]. Глюкокортикоїдні гормони посилюють глюконеогенез шляхом підвищення кількості та активності ряду ключових ферментів у печінці. Детально вивчена індукція окремих ферментів, які каталізують швидкість-лімітуючі етапи деградації амінокислот. Було показано, як глюкокортикоїди регулюють транскрипцію генів [53]. Ферментом, що лімітує швидкість глюконеогенезу, є фосфоенолпіруват-карбоксікіназа (ФЕПКК) [59]. Синтез цього ферменту посилюється глюкагоном і меншою мірою глюкокортикоїдами. Поєднання цих гормонів дає адитивний ефект. Інсулін гальмує синтез ФЕПКК, надаючи більш сильну дію, ніж обидва індуктори разом взяті. Усі ці ефекти виявляються лише на рівні транскрипції генів. Зниження позапечінкового синтезу білків та стимуляція печінкового синтезу ферментів відображає дію глюкокортикоїдів на обмін нуклеїнових кислот. Гормони пригнічують синтез нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) у всьому організмі, крім печінки, де посилюється РНК [3, 23].

Глюкокортикоїди збільшують запаси глікогену в печінці як голодних, так і ситих тварин [3]. Це здійснюється за допомогою перетворення неактивної форми глікогенсинтази на активну, ймовірно, шляхом активації фосфатази, яка сприяє цьому перетворенню. Надлишкові кількості глюкокортикоїдів стимулюють ліполіз в одних частинах тіла (кінцівки) й ліпогенез в інших (обличчя і тулуб) [52]. Самі гормони стимулюють катаболізм тригліцеридів і пригнічують синтез жиру з вуглеводів [6]. Однак через гіперглікемію та підвищення секреції інсуліну синтез жиру підвищується, і зменшення жирової тканини кінцівок нерідко поєднується із збільшенням відкладення жиру на черевній стінці, шиї, обличчі («місяцеподібне» обличчя) і між лопатками («бізонів горб»). Крім того, глюкокортикоїди знижують споживання та використання глюкози жировою тканиною й тим самим зменшують утворення гліцерилу. Оскільки гліцерол необхідний для етерифікації жирних кислот, зниження його вмісту призводить до їх вивільнення в плазму. У результаті

підвищення концентрації вільних жирних кислот і пов'язане з цим посилення їх перетворення на кетони сприяють розвитку кетозу, особливо при інсуліновій недостатності [6].

Глюкокортикоїди необхідні для підтримки нормального кров'яного тиску та хвилинного об'єму серця [25]. При цьому вони, ймовірно, не мають прямої фізіологічної дії, але потрібні для прояву максимального ефекту катехоламінів. Глюкокортикоїди підвищують чутливість гладких м'язів судин до катехоламінів, підсилюють пресорні ефекти ангіотензину II, зменшують проникність капілярів, тому на тлі глюкокортикоїдів підвищується спазм судин, особливо дрібного калібру, і зростає артеріальний тиск. Ця властивість лежить в основі таких явищ як виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, порушення мікроциркуляції в судинах міокарду та як наслідок розвитку аритмій, порушення фізіологічного стану шкірних покривів (екземи, псоріаз). У великих дозах глюкокортикоїди збільшують серцевий викид [27].

У людей з недостатністю глюкокортикоїдів порушується екскреція води [13]. Це може бути пов'язано зі зміною продукції антидіуретичного гормону (АДГ). Дійсно, було показано, що глюкокортикоїди гальмують секрецію АДГ; отже, при відсутності глюкокортикоїдів рівень АДГ може зростати, що сприяє затримці води в організмі [13]. У низьких концентраціях глюкокортикоїди викликають підвищення діурезу за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації і, можливо, за рахунок пригнічення викиду АДГ. Крім того, при глюкокортикоїдній недостатності падає швидкість клубочкової фільтрації, що може спричинити зниження кліренсу незв'язаної води [6].

Подібно до мінералокортикоїдів, глюкокортикоїдні гормони збільшують вироблення ангіотензиногену, а відповідно і ангіотензину II. У результаті вони сприяють підвищенню кров'яного тиску, підсилюють затримку натрію й викликають виведення калію [6]. При високих концентраціях глюкокортикоїди викликають затримку натрію та води

(збільшується їхня реабсорбція в ниркових каналцях і підвищується виведення іонів калію). У зв'язку із затримкою іонів натрію зростає об'єм плазми, гідрофільність тканин, підвищується артеріальний тиск. Глюкокортикоїди в кишечнику гальмують всмоктування кальцію, сприяють виходу останнього з кісткової тканини та виведенню його із сечею [16].

У високих концентраціях глюкокортикоїди надають катаболічний ефект [13]. Вони гальмують ріст і поділ фібробластів, а також продукцію колагену, гіалуронової кислоти та фібронектину. Це веде до ослаблення структурної основи шкіри й відповідно до типових для надмірності глюкокортикоїдів в організмі явищам, а саме витончення шкіри, її швидкої пошкоджуваності, поганому загоєнню ран, в'ялості та появі зморшок [6]. Глюкокортикоїди пригнічують фазу анагену циклу росту волосся, викликаючи таким чином, порушення відростання волосся, що веде до облісіння [16]. Гормони знижують секреторну активність сальних залоз, викликають аномальний розподіл кальцію в шкірі (кальциноз шкіри та в інших тканинах) [16].

М'язи слугують основним джерелом субстратів глюконеогенезу амінокислот, а тому є первинною мішенню дії глюкокортикоїдів. Остання полягає в гальмуванні синтезу білків РНК і ДНК і стимуляції розпаду РНК і білків [44]. При введенні глюкокортикоїдів навіть за достатнього білкового харчування виникає негативний азотистий баланс. Проявом цього є посилене виведення з сечею азотистих продуктів обміну речовин. Підвищується екскреція з сечею всіх азотовмісних фракцій: аміаку, сечовини, сечової кислоти, амінокислот [16].

У кістковій тканині глюкокортикоїди гальмують поділ клітин та їх функцію (відкладення колагену), сприяють виведенню кальцію з організму а також посилюють дію паратиреоїдного гормону [16]. Вони гальмують регенерацію кісток. Кінцевий результат дії цих гормонів зменшення маси кісток (остеопороз) [3]. У дітей порушується формування тканин та ріст.

Відомо також, що кортизол пригнічує виділення соматотропного гормону (гормон росту) [18].

Глюкокортикоїди у багатьох випадках необхідні для здійснення реакцій типу «боротьба» або «втеча» для прояви максимальної активності окремих компонентів реакції, у першу чергу катехоламінових гормонів. Більш безпосередньо глюкокортикоїди беруть участь у фізіологічній відповіді на гострий стрес, пов'язаний з хірургічним втручанням, травмою або інфекцією. У цих обставинах секреція кортизолу зростає в кілька разів, і якщо ця відповідь ослаблена, то шанси на виживання значно знижуються. При недостатності секреції глюкокортикоїдів знижується опірність різним шкідливим впливам, тому інфекції та інші патогенні фактори переносяться важко й нерідко призводять до загибелі [6].

Глюкокортикоїди підвищують секрецію соляної кислоти та пепсину в шлунку, що разом з судинозвужувальною дією призводить до появи виразок шлунка [26]. Глюкокортикоїди впливають і на діяльність ЦНС, на функцію ВНД, підвищують обробку інформації, покращують сприйняття зовнішніх сигналів, що діють на багато рецепторів – смакові, нюхові і т.д. Глюкокортикоїди підвищують сенсорну чутливість і збудливість нервової системи. Однак при нестачі й особливо при надмірному вмісті глюкокортикоїдів спостерігаються суттєві зміни в стані ВНД аж до виникнення шизофренії (при тривалому стресі). Порушення з боку ЦНС проявляються ейфорією, психомоторним збудженням, психотичними реакціями. Також посилений синтез глюкокортикоїдів призводить до появи безсоння та загального збудження [16].

Під впливом глюкокортикоїдів зменшується вміст у крові лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та базофілів, стимулюється вихід нейтрофілів з кісткового мозку та підвищення їх кількості в периферичній крові. Одночасно підвищується продукція еритроцитів [16].

Введення глюкокортикоїдів може зменшити набряк слизової оболонки, що розвивається, наприклад, при бронхіальній астмі.

Глюкокортикоїди прискорюють остаточне дозрівання легень плоду, зокрема, стимулюючи ендогенне вироблення сурфактанту й вбудовування холіну в фосфатидилхолін [24]. Статичний опір легень у недоношених немовлят вище; часто воно надто велике, щоб забезпечити спонтанну вентиляцію легень необхідну для виживання новонародженого. Виходячи з цього, лікування жінок із загрозою передчасних пологів глюкокортикоїдами зменшує ризик перинатальної смерті від респіраторного дистресу [24].

Загалом, дефіцит глюкокортикоїдів викликає гіпоглікемію, зниження адренореактивності серцево-судинної системи, уповільнення серцевого ритму, гіпотензію, нейропенію, еозинофілію та лімфоцитом, зниження опірності організму інфекціям.

1.1.2. Катехоламінові гормони

Хромафінною тканиною надниркових залоз в основному синтезується три гормони (адреналін, норадреналін і дофамін), близьких за своєю хімічною структурою й в той же час відмінних за своєю фізіологічною дією, об'єднаних загальною назвою катехоламіни (КА) [7]. Приблизно 80% з усіх катехоламінів, що продукуються наднирником, становить секретований тільки в ньому адреналін, частка норадреналінану не перевищує 20%, і мінімальна кількість припадає на дофамін [2]. Крім катехоламінів, шляхом процесу проопіомеланокортину в мозковій речовині надниркової залози, як і в кірковій речовині, утворюються опіатні пептиди [2, 7]. Клітини мозкової речовини також виробляють різні пептиди: речовину Р, вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), соматостатин [2]. Крім секреторних гранул, у клітинах хромафінної тканини міститься також аскорбінова кислота, потрібна для синтезу й запобігання окисленню катехоламінів [19].

Функції катехоламінів багато в чому збігаються з ефектами збудження симпатичних нервових волокон за рахунок складної взаємодії з α - та β -адренорецепторами віддалених органів-мішеней. Так, стимулюючи

β 1-адренорецептори серця, адреналін суттєво змінює показники серцевої діяльності [58]. Він підвищує збудливість міокарду, полегшує атріовентрикулярну провідність, сприяє значному посиленню й почастищенню серцевих скорочень, різко збільшує разову продуктивність серця й швидко піднімає систолічний артеріальний тиск без значної зміни діастолічного за рахунок розширення резистивних судин. Адреналін має складний фазний вплив на збільшення артеріального тиску, пов'язаний зі збудженням не тільки α 1 і α 2-адренорецепторів, але і β 2-адренорецепторів у стінках судин [58]. В артеріолах шкіри, слизових оболонках, органів черевної порожнини адреналін звужує просвіт, меншою мірою ця дія простежується в судинах скелетної мускулатури. Збуджуючи α 1-адренорецептори радіального м'яза райдужної оболонки очей, він розширює зіниці. Адреналін викликає також скорочення гладкої мускулатури жовчних протоків, сечовивідних шляхів, матки й піхви [56]. Він впливає практично на всі види обміну речовин як катаболічний гормон, посилюючи тканинний обмін. Як контрінсулярний гормон, впливаючи на β 2-адренорецептори в печінці, адреналін посилює глюконеогенез, гальмує синтез глікогену й посилює глікогеноліз у скелетних м'язах і в печінці, посилює захоплення та утилізацію глюкози тканинами. Під впливом катехоламінів з витратою великої кількості кисню відбувається гідроліз тригліцеридів до вільних жирних кислот і уповільнюється їх синтез [6]. Адреналін стимулює діяльність ЦНС. Він підвищує рівень неспання та активність, викликає психічну мобілізацію, реакцію орієнтування та відчуття тривоги, занепокоєння чи напруги [19]. Одним з найважливіших «медіаторів пильнування», як нейромедіатор, вважається норадреналін [2]. Адреналін, один з учасників фізіологічного механізму обмеження запальних та алергічних реакцій, уповільнюючи вивільнення гістаміну, серотоніну, алкінов та інших медіаторів, має мембраностабілізуючу дію [2]. Збуджуючи ділянку гіпоталамуса, що синтезує кортикотропінрелізінг-гормон, адреналін активує гіпоталамо-

гіпофізарно-наднирникову систему, а підвищення концентрації кортизолу в крові посилює вплив адреналіну на тканини й додатково підвищує стійкість організму до стресу й шоку [16]. Стимулюючи вихід із селезінкового депо лейкоцитів він, перерозподіляючи формені елементи крові за рахунок спазму судин, збільшує вихід незрілих лейкоцитів з кісткового мозку. При крововтраті адреналін підвищує кількість і функціональну активність тромбоцитів, що, поряд зі спазмом дрібних капілярів, обумовлює кровоспинну дію [42].

Норадреналін має більш сильну судинозвужувальну й пресорну дію у порівнянні з іншими катехоламінами. Діючи як нейротрансмітер, він має місцевий вплив на гладком'язові клітини судин мозку, серця й печінки, підтримуючи тонус кровоносних судин, значно підвищуючи периферичний судинний опір і центральний венозний тиск [16]. Норадреналін має кардіотропну дію, але значно менше стимулює скорочення серця, слабше діє на гладенькі м'язи бронхів і кишечника. У норадреналіну відсутній виражений гіперглікемічний, ліполітичний та загальний катаболічний ефект. Він у меншій мірі, порівняно з адреналіном, підвищує потреби міокарду та інших тканин у кисні. Ще в меншому ступені він бере участь у реалізації реакцій типу «боротьба» або «втеча» [2, 16].

Стимулюючи α -адренорецептори, дофамін підвищує систолічний артеріальний тиск, а стимуляцією β -адренорецепторів збільшує силу й частоту серцевих скорочень. Збільшуючи серцевий викид не настільки сильно, як адреналін, дофамін підвищує потребу міокарду в кисню, а збільшення коронарного кровотоку забезпечує його підвищене надходження [2]. Дофамін розширює мезентеріальні судини. Роздратування специфічних дофамінових рецепторів у нирках зменшує опір ниркових судин і збільшує кровотік та ниркову фільтрацію, підвищує натрійурез. Цією дією на ниркові та мезентеріальні судини дофамін відрізняється від інших катехоламінів. Однак у великих концентраціях

дофамін може викликати звуження ниркових судин [29]. Дофамін інгібує синтез альдостерону, знижує секрецію реніну й підвищує секрецію простагландинів нирковою тканиною. Він пригнічує перистальтику шлунку, кишечника, викликає розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру, посилюючи шлунково-стравохідний і дуодено-гастральний рефлекс [2]. У певних ділянках головного мозку дофамін діє як нейротрансмітер, бере участь у регуляції моторних функцій [39]. Стимулюючи хеморецептори тригерної зони і блювотного центру, він бере участь у здійсненні акта блювання. Як нейромедіатор, дофамін є важливою частиною «системи заохочення» мозку, викликає почуття задоволення.

Отже, гормони мозкової речовини надниркових залоз не беруть участь у рутинній регуляції фізіологічних процесів, проте вони є суттєвими компонентами забезпечення гострої відповіді організму на пошкодження, учасниками регуляції гемодинаміки, в першу чергу, реагують на стрес, активуючись при значному відхиленні від норми показників.

1.2. Функціональна активність ланок стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої систем в умовах світлового десинхронізу

Основними регуляторами всіх процесів, що відбуваються в людському організмі, є нервова та ендокринна системи, взаємна робота яких спрямована на підтримку гомеостазу. Різні стресорні фактори, впливаючи на живий організм, призводять до порушення функціональної активності та морфологічних змін органних систем. Для пристосування до нових умов включається механізм, відомий як загальний адаптаційний синдром (стрес-реакція) [22], що й запускає каскад реакцій, у тому числі гормонального характеру, які на сьогодні є повністю не вивченими. Секреція більшості гормонів підпорядковується біологічній циклічності. При її порушенні продукція гормонів не відповідає фізіологічній нормі,

нерідко наближаючись до рівня, що зумовлює розвиток патологічних процесів. Для їх запобігання важливо враховувати не тільки ефекти стрес-реалізуючої системи (гіпоталамо-гіпофізарна-наднирникова – адренокортикотропношо гормону; симпато-адреналова система – катехоламінів), але й стан компонентів стрес-лімітуючої системи (опіоїдергічна система – β -ендорфінів). Розвиток десинхронізації біоритмів безпосередньо пов'язують зі зміною синтезу мелатоніну. Однак більш глобальні нейрон-ендокринно-імунні зміни здійснюються за участю осі епіфіз-гіпоталамус-надниркові залози [10]. Так, в умовах світлового десинхронозу спостерігаються ендокринні зрушення з подальшою зміною продукції катехоламінів, мелатоніну, адренокортикотропного гормону (АКТГ) і β -ендорфіну [21].

Адаптивна відповідь на небезпечну ситуацію пропорційна інтенсивності стимулу й лежить у діапазоні від простої обмеженої реакції до генералізованого системного стану, який захоплює й залучає весь механізм. Цілодобове освітлення викликає максимальну відповідь стрес-реакції, що змінює гормональний баланс і стан організму в цілому [21]. У результаті знаходження під джерелом світла збуджуються нейрони супрахіазматичних ядер гіпоталамусу, рівень мелатоніну при цьому падає пропорційно інтенсивності світлового стимулу. Критичне зниження концентрації гормону сну веде до розвитку десинхронозу й запуску стрес-реакції. За рівнем мелатоніну й гормонів стрессистем відкривається можливість визначити терміни зриву регуляторних механізмів в умовах аномального світлового впливу. Порушення мелатонінової регуляції розвиваються, як правило, до 10-ї доби, їх збереження до 21-ї – веде до зриву механізмів стрес-лімітуючої системи й неконтрольованої активації стрес-реалізуючих компонентів, що може призводити до органних порушень [12, 21].

Гормональні зміни в організмі як людини, так і тварин відповідають стадійності розвитку загального адаптаційного синдрому. Підвищення

продукції катехоламінів при світловому десинхронозі, ймовірно, свідчить про вступ організму в «стадію тривоги», і відповідно активації симпатoadреналової системи. Одночасно відбувається зниження рівня β -ендорфіну, який є одним з центральних компонентів стрес-лімітуючої системи [17], здатної обмежувати ефекти стрес-реалізуючої системи, попереджаючи пошкодження тканин живого організму та виконувати захисну функцію. У зв'язку з тим, що опіатна система – одна з найбільш швидко реагуючих, моментальне збільшення секреції β -ендорфіну пояснюється тим, що стрес викликає в гіпофізі підвищену продукцію білка-посередника – проопіомеланокортину [33].

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система при недостатній дії симпатoadреналової вісі запускає адренкортикальний механізм, центром якого є септально-гіпоталамічний комплекс. При подразненні нейронів цього комплексу нервові імпульси досягають серединного підвищення й стимулюють секрецію кортиколіберину, що впливає на гіпофіз з наступним виділенням адренкортикотропного гормону [2]. Концентрація останнього підвищується на 65% в 1-у добу, при цьому несприятливі наслідки світлового десинхронозу посилюються.

Слід зазначити, що відомості стосовно концентрації кортикостерону (як компоненту стрес-реалізуючої системи) і серотоніну (як компоненту стрес-лімітуючої, серотонінергічної системи) у сироватці крові тварин в умовах 10-денної цілодобової світлової депривації досить неоднозначні. Одні автори не відзначають змін з боку даних стрессистем, що свідчить про знаходження досліджуваних у фазі резистентності загального адаптаційного синдрому [45]. Інші зазначають, що через 10 діб впливу цілодобового освітлення настає «стадія опору» – сновна стадія загального адаптаційного синдрому, яка має сприятливий і несприятливий результат. Як правило, на цьому етапі концентрація β -ендорфіну підвищується, резистентність до стресору є максимальною, рівень катехоламінів і

адренокортикотропного гормону падає. Таким чином, проявляється спроба організму адаптуватися [45].

При тривалій дії світлового десинхронозу спостерігається фінальна стадія загального адаптаційного синдрому, яка виражається різким збільшенням синтезу катехоламінів наднирковими залозами та зниженням ефективності опіатної системи. Настання стадії виснаження при постійному освітленні може спричинити незворотні морфофункціональні зміни в органах. Так як дія стресу у порушених умовах занадто сильна й тривала, це призводить до вичерпання ресурсів адаптивних механізмів і унеможлиблює підтримку резистентності. Адренокортикотропний гормон і катехоламіни – загальноновизнані маркери інтенсивного впливу стресору, гальмом для них вважають гормони опіатної системи [31]. Резистентність нейронів гіпофізу до ендорфіну пов'язана з порушенням циркадіанних ритмів організму, індукованих зниженням продукції мелатоніна. У сучасних наукових статтях зазначена неоднозначність роботи стрес-реалізуючих систем: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система збільшує активність приблизно в 1,5 рази, тоді як симпатoadреналова в 3-5 рази.

Мелатонінові ритми пов'язані з циклом світло/темрява [12, 17, 48]. Пік вмісту мелатоніну в плазмі досягається в темний час доби, а протягом дня знижується до мінімальних значень [17]. Це контрастує з динамікою вмісту адренокортикотропного гормону, тому при знаходженні під безперервною дією світла рівень мелатоніну поступово знижується, провокуючи серйозні порушення біоритмів, проявом яких є гормональний дисбаланс, відсутність стресостійкості. Цілодобове освітлення – це досить сильний подразник, який сприяє настанню останньої стадії загальноадаптаційного синдрому, нездатності стрес-лімітуючої системи обмежувати ефекти стрес-реалізуючої [45]. Тобто на 21-у добу впливу цілодобового освітлення можливий розвиток стадії виснаження з подальшим зривом механізмів стрес-лімітуючої системи, що обумовлені

порушенням мелатонінових ритмів щодо зміни рівнів гормонів в умовах світлового десинхронозу.

Отже, при впливі цілодобового освітлення спостерігається етапність розвитку гормональних змін стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючої системи. При цьому на стадії «тривоги» відбувається виражена активація симпато-адреналової системи та гіпоталамо-гіпофізарної осі, гальмується стрес-лімітуюча система. На стадії «опору» зростає активність опіатної системи, що призводить до пригнічення симпатоадреналової вісі. Стадія «виснаження» обумовлена порушенням мелатонінових ритмів та зривом механізмів стрес-лімітуючої системи.

РЕЗЮМЕ. Перебування організму в умовах тривалого світлового десинхронозу призводить до пригнічення продукції мелатоніну епіфізом, що викликає зрушення у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі та взаємоузгодженій діяльності стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих системах. У подальшому це сприяє появі патологічних змін як у мікроструктурі пінеальної залози, надниркових залоз, так і в їх гормонпродукуючій здатності, виникненню поліендокринопатій.

У зв'язку з цим проблема профілактики негативних наслідків світлового десинхронозу природними та синтезованими сполуками досить актуальна.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження виконане на кафедрі анатомії і фізіології людини імені професора Я.Р. Синельникова факультету природничої, спеціальної і здоров'язбережувальної освіти Харківського національного педагогічного університету імені Г.С. Сковороди.

Дослідження проведено на 60 статевозрілих самцях щурів популяції Wistar з вихідною масою тіла 123-142 г та кінцевою 282-319 г. Процедури дослідження здійснено на тлі збільшення тривалості світлового дня (березень-червень) у весняно-літній період.

Моделювання пролонгованої зміни фотоперіоду, поділ тварин на групи. Щурів утримували в стандартних умовах віварію при 2-х режимах освітлення: природному та штучному. Відповідно до цього, експериментальні тварини знаходилися в окремих приміщеннях, у стандартних клітках, по 5 щурів у кожній, при вільному доступі до води та їжі, остання залишалася на цілий день у розпорядженні щурів. Контрольні групи тварин весь час дослідження знаходилися в умовах природної зміни дня й ночі. При цьому впродовж експерименту тривалість світлового періоду доби поступово збільшувалася з 12 год. до 16-ти. Моделювання другого режиму освітлення – штучного цілодобового, здійснювали лампами розжарення потужністю 100 Вт. Електричні лампи знаходилися на відстані 0,5 м над клітками. Тривалість експерименту становила 3,5 місяці. Утримання та дослідження зі щурами провели відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених II національним конгресом з біоетики, закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [8] та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» [30].

За характером дії та інтенсивності освітлення на початку експерименту сформовано 3 групи по 20 щурів у кожній:

К – група – контрольна, самців утримували за умов природного освітлення;

ЦО – група – щурів утримували при цілодобовому штучному освітленні;

ЦО+М – група – на тлі 24 годинного освітлення самцям ввечері вводили препарат «Віта-мелатонін» (М).

Препарат мелатоніну у 2% розчині крохмалю щурам ЦО+М-груп вводили внутрішньошлунково за допомогою зонду щоденно, одноразово у дозі 0,15 мг/кг м.т. на добу. Маніпуляції з препаратом здійснювали курсами, кожний з яких тривав 1 місяць, усього було 3 курси, між якими проводилася тижнева перерва. «Віта-мелатонін» вводили ввечері з 19 до 20 години.

Масу тіла щурів контролювали шляхом зважування тварин на настільних циферблатних вагах ВНЦ-2М (погрішність: ± 2 г).

Виведення з експерименту контрольних і піддослідних тварин. Відповідно до умов евтаназії, зазначених в методичних рекомендаціях МОЗ України [14] та загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах [15], погодженими з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» здійснили виведення з експерименту контрольних і піддослідних тварин. Евтаназію тварин провели шляхом внутрішньочеревного введення трикратної наркотичної дози етамінал-натрія.

Забір матеріалу та визначення вмісту гормонів у плазмі крові. Забір крові проводився з 11:00 до 13:00 години. Період для забору крові було обрано таким чином, щоб не було збігів піків добових ритмів секреції досліджуваних гормонів для мелатоніну – з 2:00 до 4:00 [4, 21], адреналіну – з 18:00 та кортикостерону – з 7:00 до 9:00 [4]. Кров отримували шляхом декапітації наркотизованої тварини. Після забору її розміщували в

термостат на 15 хв при температурі 36–37 °С. У подальшому кров центрифугували впродовж 15 хв на 500 об/хв. Після центригування упродовж 30 хв її зберігали в холодильнику при температурі 2–4 °С. Надосадовий шар (плазму) переносили силіконовою піпеткою у силіконову пробірку. Отриману плазму зберігали в умовах охолодження до - 20 °С.

Рівень гормонів у плазмі крові щурів визначали імуноферментним методом відповідно до інструкцій фірм-виробників: кортикостерону – з використанням наборів «ELISA Corticosterone DRG» (Germany); адреналіну – з використанням наборів реагентів «Adrenaline ELISA Fast Track» (виробник «Labor Diagnostika Nord GmbH & Co, KG» (Germany)).

Методами математичної статистики за допомогою програми «Excel – 7» (Microsoft office, США) обробили отриманий цифровий матеріал. Перевірку на нормальний розподіл провели з використанням критерію W Шапіро-Уїлка. Порівняння груп з нормальним розподілом ознак провели з використанням критерію Стюдента (t) [9]. Розходження вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

**ВИЯВЛЕННЯ ВПЛИВУ СВІТЛОВОГО ДЕСИНХРОНОЗУ НА
МАСУ ТІЛА Й ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ
ЩУРІВ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЇХНІХ ПОРУШЕНЬ ПРЕПАРАТОМ
«ВІТА-МЕЛАТОНІН»**

3.1. Динаміка маси тіла в самців щурів при зміні режиму освітлення та при корекції препаратом «Віта-мелатонін»

У ході експерименту з'ясовано, що в групі тварин, які знаходилися при цілодобовому освітленні на кінцевому етапі дослідження відхилення в темпі приросту маси тіла були досить значними, порівняно з контролем (табл. 3.1). Слід зазначити, що на другому місяці експерименту таких відхилень не було виявлено. Введення препарату «Віта-мелатонін» профілактично вплинув на появу надлишкової маси у самців при світловому десинхронозі (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Вплив цілодобового світлового навантаження та профілактична дія
«Віта-мелатоніну» на зміни маси тіла щурів у динаміці експерименту,
($M \pm m$, $n=20$)**

Групи тварин	Вихідні дані маси тіла, г	Строк дослідження		
		1 місяць, маса тіла, г	2 місяці, маса тіла, г	3,5 місяці, маса тіла, г
1	2	3	4	5
К – група	105,1±4,6	141,3±9,1*	213,4±8,8	279,5±8,3
ЦО – група	107,0±7,6	158,0±9,6*	216,5±9,0	312,8±10,7
ЦО+М – група	106,0±8,8	159,0±9,5*	221,6±9,8	297,5±10,6

Примітка: * – значущість змін показників відносно вихідних даних у термін дослідження 1 місяць, ($p < 0,05$)

Динаміка приросту маси тіла самців щурів оцінювалися за відсотковим співвідношенням середнього приросту цього показника, порівняно з вихідними значеннями в кожній групі тварин протягом усього періоду експерименту та порівнювалися з контролем.

Встановлено, що на кінець першого місяця дослідження приріст маси тіла у самців ЦО-групи незначно збільшився на 11,8%, у щурів, які додатково отримували «Віта-мелатонін», – на 12,5%, порівняно з контрольною групою тварин (рис. 3.1).

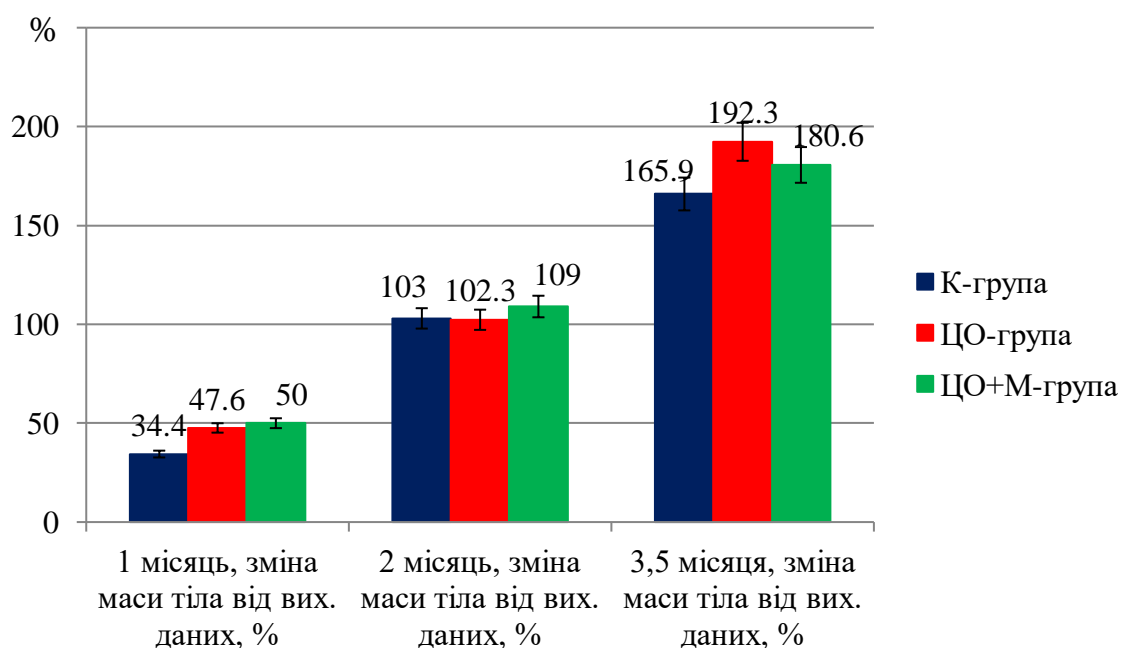


Рис. 3.1. Відсоткове співвідношення середнього приросту маси тіла самців щурів упродовж експерименту

На кінець другого місяця дослідження введення препарату «Віта-мелатонін» на тлі світлового десинхронозу спровокувало незначне збільшення маси тіла у самців щурів на 6%, порівняно з контрольними даними (див. рис. 3.1). Слід зазначити, що під кінець експерименту в тварин груп ЦО та ЦО+М спостерігалася поява надлишкової маси тіла, однак у відсотковому значенні вона склала, відповідно, +15,9% та +8,9%, у порівнянні з показниками контрольної групи самців. Тобто профілактичне введення мелатоніну при світловому десинхронозі забезпечило майже 50%

нормалізацію маси тіла, у порівнянні з тваринами, які знаходилися при цілодобовому освітленні.

Слід відмітити, що в жодній з експериментальних груп не виявлено зменшення абсолютного показника маси тіла. Останнє свідчило б про розвиток катаболічного ефекту, що є ознакою важкого патологічного стану при адаптації самців до зміни фотоперіоду.

3.2. Стан внутрішніх органів самців щурів при загальному макроскопічному дослідженні

У ході дослідження з'ясовано, що самці усіх піддослідних груп не мали ознак злущування, облісіння, виразок та не змінені слизові оболонки природних отворів. Характерні звичайні за розміром поверхневі лімфовузли.

При розтині в грудній порожнині виявлено, що розташування органів грудної клітки анатомічно правильне. Сірувато-рожевого кольору легені вільно лежали у плевральних порожнинах, мали рівномірно-еластичну консистенцію, гладку й блискучу плевру. Слід зазначити, що між листками плеври спайок не помічено, а стінки бронхів не потовщено. Сірувато-рожевого кольору тимус характеризувався еластичністю та м'якістю на дотик. Однак при візуальному огляді органів самців щурів ЦО-групи та ЦО+М-групи тимус у них виглядав щільнішим та більшим за розміром, порівняно з контрольною групою. Серце мало дещо подовжену конусоподібну форму, з вузькими порожнинами лівого та правого шлуночків. Міокард мав щільні, пружні та компактні м'язові стінки, на розрізі однорідний, темно-червоний; перикард і епікард – гладкі та блискучі. Товщина стінок лівого та правого шлуночків візуально звичайна. Також слід зазначити, що в порожнинах серця знаходилася рідка кров, а коронарні судини не змінені на погляд. Інтима легеневої артерії та аорти мала гладку, блискучу поверхню та колір слонової кістки.

При дослідженні органів черевинної порожнини виявлено, що їхнє положення також анатомічно правильне. Підшкірній клітковині характерне помірне відкладення жиру, а очеревина без крововиливів, прозора та гладенька. Сірувато-рожева слизова оболонка шлунку мала звичайний зморшковий рельєф, без набряків, крововиливів та ерозивних пошкоджень. У різних відділах кишківника слизова оболонка теж була без видимих ознак подразнення. Стороннього вмісту в порожнині шлунково-кишкового тракту не відмічено. Поверхня печінки мала гладку форму, звичайний розмір, на розрізі – червоно-коричневого кольору паренхіму. Слід відмітити, що підшлункова залоза не мала ознак жирових некрозів. Селезінка повнокровна та пружна. Капсула щільних нирок легко знімалася, на розрізі органи мали темно-червоно-коричневий колір, малюнок шарів чітко простежувався. Наднирковим залозам характерна подовжена форма, щільність та асиметричність. Зовні внутрішні статеві органи звичайні (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

Результати протоколу розтину щурів усіх піддослідних груп

Досліджуваний орган і тканина	Стан органів і тканин
1	2
Ротова порожнина, глотка, стравохід	Без вмісту, збережена прохідність, блідо-рожева слизова оболонка без видимих патологоанатомічних змін.
Шлунок, кишківник	Сіро-біла слизова оболонка. Світло-рожева підшлункова залоза, не збільшена.
Селезінка	Темно-вишнева, на розрізі дрібнозерниста, не збільшена.
Печінка	Червоно-коричневого кольору, на розрізі з вираженою структурою, не збільшена.
Нирки	Сіро-коричневого кольору, щільної консистенції, з вираженою межею між кірковим і мозковим шарами, не збільшені.
Статеві органи	Без видимих патологоанатомічних змін.

1	2
Грудна порожнина	Правильне положення анатомічних органів. Блідо-рожева плевра гладка, блискуча та помірно волога.
Легені	Світло-рожевого кольору, не спалі, еластичні, помірно вологі. Блідо-рожева легенева плевра гладка, блискуча, помірно волога.
Кров	Темно-червоного кольору, добре згорталася.
Серце	У самців К-групи та ЦО+М-групи сіро-червоного кольору, не збільшене, звичайної форми, з добре вираженою структурою м'язових волокон та пружною консистенцією. Тваринам ЦО-групи характерне помірне зниження пружності серцевого м'язу.
Головний мозок	Сіро-білого кольору, помірно вологий з добре вираженими звивинами та помірно кровонаповненими кровоносними судинами.

Отже, за даними протоколу розтину, у самців усіх піддослідних груп не виявлено виразних анатомопатологічних змін органів та тканин.

3.3. Аналіз гормоноутворюючої активності надниркових залоз щурів в умовах світлового десинхронозу та за умов корекції «Віта-мелатоніном»

На сьогодні широко відомо, що світловий десинхроноз, і, насамперед, вплив цілодобового освітлення є одним із головних стресових факторів, що призводить до серйозних, часом патогенних змін в ендокринній сфері, які впливають на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [46, 49]. Слід зазначити, що при цьому характер стрес-індукованих змін морфо-функціонального стану надниркових залоз і дотепер повністю не розкритий.

У ході дослідження виявлено, що рівень адреналіну у плазмі крові

самців щурів, які знаходилися при цілодобовому освітленні, статистично значимо зріс на 55,5% (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Концентрація адреналіну в плазмі крові самців, які утримувалися в умовах світлового десинхронізму та при корекції «Віта-мелатоніном»,
($M \pm m$, $n=10$)**

Групи тварин	адреналін, пг/мл
1	2
К – група	22,03±0,26
ЦО – група	34,25±1,37*
ЦО+М – група	26,80±1,27*/**

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з К-групою, при $p < 0,05$; ** – вірогідність змін відносно самців ЦО-групи, при $p < 0,05$

Таке значне збільшення вмісту адреналіну в плазмі крові самців ЦО-групи, ймовірно, свідчить про мобілізацію в них механізмів адаптації й резистентності організму при інтенсивному впливі стресового чинника – зміни режиму освітлення. Тобто проявлена реакція наднирникових залоз з гіперпродукцією даного катехоламіну спрямована в щурів на підвищення їхніх компенсаторно-захисних сил організму й життєво важливих органів.

Слід зазначити, що введення препарату «Віта-мелатонін» профілактично вплинуло на перебіг стрес-реалізуючих реакцій при знаходженні самців в умовах цілодобового освітлення. Так, хоч у тварин ЦО+М-групи спостерігалось статистично значиме збільшення вмісту адреналіну у плазмі крові на 21,7%, порівняно з контрольною групою, проте по відношенню до ЦО-групи, його концентрація вірогідно знизилася на 27,8% (див. табл. 3.3, рис. 3.2).

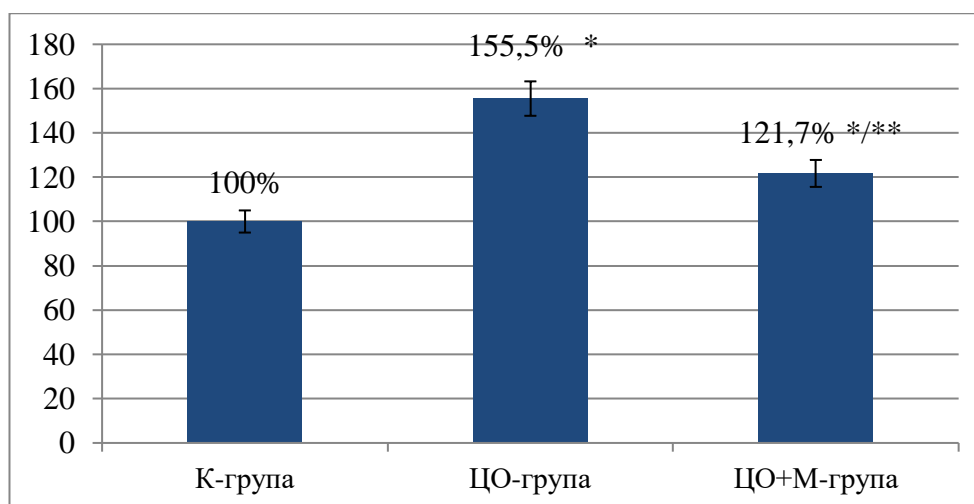


Рис. 3.2. Відсоткове співвідношення середніх значень вмісту адреналіну в плазмі крові самців

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з К-групою, при $p < 0,05$; ** – вірогідність змін відносно самців ЦО-групи, при $p < 0,05$

Тобто на тлі цілодобового освітлення профілактичне введення препарату «Віта-мелатонін» сприяло збереженню стабільних параметрів гомеостазу в організмі самців ЦО+М-групи та підвищенню резервів у адаптаційній системі. Це, ймовірно, і призвело до зменшення стресового впливу світлового десинхронозу, порівняно з ЦО-групою.

Відомо, що на стресовий чинник першими реагують надниркові залози саме секрецією кортикостерону, а тривале перебування в умовах постійного освітлення викликає десинхронізацію глюкокортикоїдної функції [17]. Однак у літературі розбіжні дані стосовно впливу стресу й постійного освітлення на вміст кортикостероїдів у крові.

У ході дослідження з'ясовано, що рівень кортикостерону у плазмі крові самців щурів, які знаходилися при цілодобовому освітленні статистично значимо зріс на 38,4% (табл. 3.4). Така гіперпродукція глюкокортикоїдного гормону, ймовірно, супроводжується посиленням глюконеогенезу, що й забезпечує легкодоступне джерело енергії для реалізації реакцій адаптації до стресового чинника – світлового десинхронозу.

Концентрація кортикостерону у плазмі крові самців, які утримувалися в умовах світлового десинхронізму та при корекції «Віта-мелатоніном», ($M \pm m$, $n=10$)

Групи тварин	адреналін, пг/мл
1	2
К – група	79,67±1,98
ЦО – група	110,23±3,80*
ЦО+М – група	87,18±2,49**

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з К-групою, при $p < 0,05$; ** – вірогідність змін відносно самців ЦО-групи, при $p < 0,05$

Слід зазначити, що введення препарату «Віта-мелатонін» корекційно вплинуло на порушення глюкокортикоїдної функції надниркових залоз в умовах цілодобового освітлення. Так, у самців ЦО+М-групи зафіксовано незначне збільшення вмісту кортикостерону у плазмі крові на 9,4%, порівняно з контрольною групою (див. табл. 3.4, рис. 3.3). Ймовірно, це свідчить про зменшення стресового впливу зміни режиму освітлення при курсовому введенні препарату.

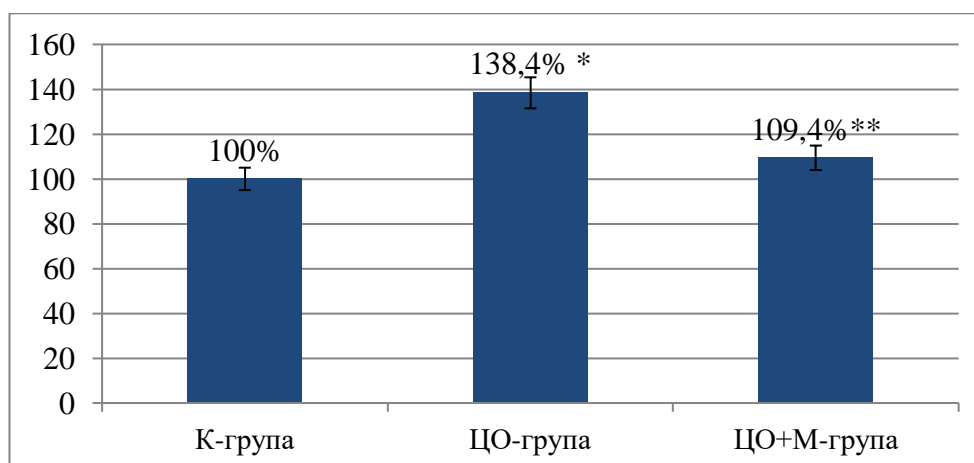


Рис. 3.3. Відсоткове співвідношення середніх значень вмісту кортикостерону в плазмі крові самців

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з К-групою, при $p < 0,05$; ** – вірогідність змін відносно самців ЦО-групи, при $p < 0,05$

Також слід зазначити, що в самців ЦО+М-групи концентрація кортикостерону в плазмі крові вірогідно знизилася на 26,4% порівняно з ЦО-групою.

Отже, у самців, які перебували при постійному освітленні, високий рівень кортикостерону в плазмі крові свідчить про порушення мобілізаційних сил організму на протидію стресового чинника і, як наслідок, дисбалансу гомеостазу та розвиток десинхронозу функцій залози. У той же час профілактичне введення препарату «Віта-мелатонін» сприяло збереженню резервних можливостей адренкортикоцитів кори надниркових залоз і їхній здатності реагувати на дію зміни режиму освітлення, як потужного стресового фактору.

РЕЗЮМЕ. Аналіз отриманих даних показав, що у тварин ЦО+М-групи відхилення у темпі приросту маси на кінцевому етапі дослідження були незначними +8,9%, порівняно з контрольними даними. Разом з тим збільшення надлишкової маси тіла в самців ЦО-групи відбулося на +15,9%, порівняно з К-групою, що, ймовірно, може бути пов'язано із наслідками їхньої більш важкої адаптації до зміни фотоперіоду. Слід відзначити, що профілактичне введення препарату «Віта-мелатонін» при світловому десинхронозі забезпечило майже 50% нормалізацію маси тіла, порівняно з тваринами, які знаходилися при цілодобовому освітленні.

За даними протоколу розтину при загальному макроскопічному дослідженні, у самців усіх піддослідних груп не виявлено виразних анатомопатологічних змін органів та тканин, у тому числі й надниркових залоз.

Проведені імуноферментні дослідження плазми крові самців, свідчать про те, що утримання тварин в умовах зміни режиму освітлення супроводжується змінами в гормональному фоні надниркових залоз, які відповідають стадії резистентності загального адаптаційного синдрому у відповідь на дію стресового фактору, направлений у бік стадії виснаження

механізмів регулювання. Так, у самців при порушенні фотоперіоду високий рівень кортикостерону та адреналіну, ймовірно, свідчить про розвиток виснаження синтетичної активності клітин кори та мозкової речовини надниркових залоз при тривалому перебуванні в умовах постійного освітлення. Застосування препарату «Віта-мелатонін» мало корекційну дію та сприяло зниженню в крові рівня обох стрес-гормонів надниркових залоз. Тобто введення мелатоніну на тлі світлового десинхронозу зменшує ризик появи порушення мобілізаційних сил організму на протидію стресу та дисбалансу гомеостазу гормоноутворюючої функції залози. Отже, введення препарату «Віта-мелатонін» може розглядатися як ефективний корекційний засіб виникнення порушень адренокортикальної системи, які обумовлені розвитком гіпопінеалізму та стресу, спричинених пролонгацією фотоперіоду.

ВИСНОВКИ

У роботі оцінено профілактичний вплив препарату «Віта-мелатонін» на виникнення зрушення маси тіла та патологічних змін гормонального фону надниркових залоз, спричинених пролонгацією фотоперіоду.

1. Виявлено, що на третій місяць дослідження у самців, які знаходилися при цілодобовому освітленні надлишкова маса тіла склала 15,9%; у самців, які на тлі зміни режиму освітлення отримували препарат «Віта-мелатонін» – 8,9%, порівняно з показниками контрольної групи. Профілактичне введення мелатоніну при світловому десинхронозі забезпечило майже 50% нормалізацію маси тіла, у порівнянні з тваринами, які знаходилися при цілодобовому освітленні.
2. При загальному макроскопічному дослідженні, за даними протоколу розтину визначено, що у самців усіх піддослідних груп не має виразних анатомопатологічних змін органів та тканин.
3. З'ясовано, що рівень адреналіну у плазмі крові самців щурів, які знаходилися при цілодобовому освітленні зріс на 55,5% ($p < 0,05$), а рівень кортикостерону – на 38,4% ($p < 0,05$), у порівнянні з К-групою, що, ймовірно, свідчить про мобілізацію механізмів адаптації й резистентності організму при світловому десинхронозі.
4. Визначено, що введення препарату «Віта-мелатонін» здійснює корекційний вплив на порушення катехоламініної та глюкокортикоїдної функції надниркових залоз в умовах зміни режиму освітлення. У самців ЦО+М-групи концентрація адреналіну у плазмі крові знизилася на 27,8% ($p < 0,05$), у порівнянні з ЦО-групою, а рівень кортикостерону – на 26,4% ($p < 0,05$), відповідно. Введення препарату «Віта-мелатонін» може розглядатися як ефективний корекційний засіб виникнення порушень мобілізаційних сил організму та дисбалансу гомеостазу гормоноутворюючої функції надниркової залози, які виникають у відповідь на потужний стресовий чинник – цілодобове освітлення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреева О. Г., Марцинік Є. М., Маньковський Б. М. Фізіологічна регуляція гомеостазу глюкози. Одеський медичний журнал. 2004. (6). С. 100-103.
2. Боднар П. М., Комісаренко Ю. І., Михальчишин Г. П., Бобрик М. І., Шуляренко Л. В., Приступюк О. М., Шепетько Є. М. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. Вінниця: Нова Книга, 2020. 536 с.
3. Божко Н. В., Чорна І. В. Метаболізм вуглеводів: конспект лекцій для студ. спец. 222 "Медицина", 228 "Педіатрія", 221 "Стоматологія". Суми : СумДУ, 2022. 89 с.
4. Бондаренко Л. О, Кузьміна І. А, Чаговець О. М, Дунаєв В. О, Сотник Н. М. Динаміка гормонально-метаболических змін на тлі тривалого гальмування світлом утворення мелатоніну пінеальною залозою. Укр. біохім. журнал. 2002. 74(4). С. 114-120.
5. Булик Р. Є., Пішак В. П., Давиденко І. С. Хроногістологічна характеристика надниркових залоз щурів на тлі гіперфункції шишкоподібної залози. Буковинський медичний вісник. 2007. Т.11(4). С. 91-94.
6. Гоженко А. І., Гришко Ю. М. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія: монографія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2020. 200 с.
7. Дєдов І. І., Мельніченко Г. А., Фадєєв В. В. Ендокринологія : підручник для студентів медичних вузів. Вінниця : Нова Книга, 2000. 458 с.
8. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Відомості Верховної Ради України. Офіц. вид. 2006. № 27. С. 990, ст. 230.
9. Опря А. Т. Статистика : навч. посіб. Київ : Центр учбової літератури, 2012. 448 с.

10. Пішак В., Булик Р. Є. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов (огляд літератури та власні дослідження). Буковинський медичний вісник. 2010. Т.14(2(54)). С. 12-19.
11. Пішак В. П, Булик Р. Є, Заморський І. І, Ткачук С. С. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія: монографія. Чернівці: Медуніверситет. 2012. 264 с.
12. Пішак В. П., Булик Р. Є., Кривчанська М. І., Громик О. О., Пішак О. В. Основні фізіологічні властивості мелатоніну. Інтегративна антропологія. 2015. (1). С. 32-38.
13. Порушення обміну речовин. Змістовий модуль 3 : навчально-методичні вказівки з тестовими завданнями по підготовці до КРОК-1 до лабораторних занять з патологічної фізіології для студентів 2-го курсу стоматологічного факультету / уклад.: І. П. Заячук, Я. І. Сливка, О. Л. Фучко, І. І. Поляк-Митровка. Ужгород, 2020. 69 с.
14. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. Офіційний вісник України. Офіц. вид. (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249). 2012 р. № 24. С. 82.
15. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія. 2003. Т8(1). С.142-145.
16. Сливка Я. І., Савка Ю. М. Навчально-методичний посібник «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» для практичних занять та самостійної роботи студентів 4-го курсу медичного факультету з навчальної дисципліни за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи». Ужгород. 2023. 103 с.
17. Сметанюк О. В. Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах: дис. ... д-ра філософії : 222. Медицина; 14.03.01-Нормальна анатомія. Буковинський державний медичний університет. Чернівці, 2022. 241с.

18. Страшок Л. А., Рак Л. І., Даниленко Г. М. Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 2). *Здоров'я дитини*. 2023. 18(6). С. 465-473. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1635.
19. Шевчук В. Г., Мороз В. М., Белан С. М., Гжегоцький М. Р., Йолтухівський М. В. *Фізіологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів*. Вінниця : Нова Книга, 2015. 448 с.
20. Al-Suhaimi E. A., Khan F. A.. Adrenal Glands, Pineal Gland, and the Circadian Rhythm: Structure and Physiology. In *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions*. 2022. P. 201-245).
21. Anisimov V. N, Vinogradova I. A, Panchenko A. V, Popovich I. G, Zabezhinski M. A. Lightatnightinduced circadian disruption, cancer and aging. *Curr Aging Sci*. 2012. 5(3). P. 1707. doi:10.2174/1874609811205030002
22. Baffy G., Loscalzo J. Complexity and network dynamics in physiological adaptation: an integrated view. *Physiology & behavior*. 2014. (131). P. 49-56.
23. Beaupere C., Liboz A., Fève B., Blondeau B., Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *International journal of molecular sciences*. 2021. 22(2). P. 623.
24. Bernhard W., Gesche J., Raith M., Poets C. F. Phosphatidylcholine kinetics in neonatal rat lungs and the effects of rhuKGF and betamethasone. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2016. 310(10). P. 955-963.
25. Burford N. G., Webster N. A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. *International journal of molecular sciences*. 2017. 18(10). P. 2150.
26. Boltin D., Niv Y. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014. 28(6). P. 981-994.

27. Chan E. D., Chan M. M., Chan M. M., Marik P. E. Use of glucocorticoids in the critical care setting: science and clinical evidence. *Pharmacology & therapeutics*. 2020. 206. P. 107428.
28. Costa S. S. F, Robinson Rechavi M. , Ripperger J. A. Singlecell transcriptomics allows novel insights into aging and circadian processes. *Brief Funct Genomics*. 2020. 19(56). P. 3439. doi: 10.1093/bfgp/elaa014
29. de Donato A., Buonincontri V., Borriello G., Martinelli G., Mone P. The dopamine system: insights between kidney and brain. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2022. 47(8). P. 493-505.
30. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p.
31. Goldstein D. S.. Concepts of scientific integrative medicine applied to the physiology and pathophysiology of catecholamine systems. *Comprehensive Physiology*. 2013. 3(4). P. 1569.
32. Grosser L., Knayfati S., Yates C., Dorrian J., Banks S. Cortisol and shiftwork: A scoping review. *Sleep Medicine Reviews*. 2022. 64. P. 101581.
33. Jain A., Mishra A., Shakkarpude J., Lakhani P. Beta endorphins: the natural opioids. *Ijcs*. 2019. 7(3). P. 323-332.
34. Jiang Y., Zou D., Li Y., Gu S., Dong J., Ma X., Huang J. H. Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders. *Pharmaceuticals*. 2022. 15(10). P. 1203.
35. Kalsbeek A., van der Spek R., Lei J., Endert E., Buijs R. M, Fliers E. Circadian rhythms in the hypothalamopituitaryadrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol*. 2012. 349(1). P. 209. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.042
36. Kater C. E., Giorgi R. B., Costa-Barbosa F. A. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2022. 66. P.77-87.

37. Kawka-Paciorkowska K., Bręborowicz G. H. The role of corticoliberin concentration levels and placental CRH receptors 1 and 2 in the prolongation of pregnancy. *Gynecological Endocrinology*. 2022. 38(6). P. 478-482.
38. Khomenko V. G., Dikal M. V., Kushnirik O. V. Melatonin—as the pineal gland product in regulation of physiological functions of the organism. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. 17(3(2)). P. 143-149.
39. Klein M. O., Battagello D. S., Cardoso A. R., Hauser D. N., Bittencourt J. C., Correa R. G. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and molecular neurobiology*. 2019. 39(1). P. 31-59.
40. Krittika S., Yadav P. Circadian clocks: an overview on its adaptive significance. *Biological Rhythm Research*. 2020. 51(7). P.1109-1132.
41. Li Y, et al. Higher melatonin in the follicle fluid and MT2 expression in the granulosa cells contribute to the OHSS occurrence. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019 . 17(1). P. 1-9. DOI: 10.1186/s12958-019-0479-6.
42. Lichota A., Szewczyk E. M., Gwozdzinski K. Factors affecting the formation and treatment of thrombosis by natural and synthetic compounds. *International journal of molecular sciences*. 2020. 21(21). P. 7975.
43. Mays J. C, Kelly M. C, Coon S. L, Holtzclaw L., Rath M. F, Kelley M. W,et al. Singlecell RNA sequencing of the mammalian pineal gland identifies two pinealocyte subtypes and cell typespecific daily patterns of gene expression. *PLoS 217 One*. 2018. 13(10). P. 0205883. doi: 10.1371/journal.pone.0205883
44. Melchinger P., Garcia B. M. Mitochondria are midfield players in steroid synthesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2023. P. 106431.
45. Oster H., Challet E., Ott V., Arvat E., de Kloet E. R., Dijk D. J., Van Cauter E. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine reviews*. 2017. 38(1). P. 3-45.

46. Oyola M. G, Handa R. J. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017. 20(5). P. 476-494.
47. Peavey J., Parmar V. M., Malek G. Nuclear receptor atlases of choroidal tissues reveal candidate receptors associated with age-related macular degeneration. *Cells*. 2022. 11(15). P. 2386.
48. Pévet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal timegiver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*. 2011. 105(46). P. 17082. doi:10.1016/j.jphysparis.2011.07.001
49. Pezük P et al. Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators. *Endocrinology*. 2012. 153(10). P. 4775-4783.
50. Pshychenko V. V., Chernov V. S, Phrenkel D. Yu. Morphological and functional state of extraorganic bloodstream of pineal gland of rats under the chronic stress and illumination. *Deutscher wissenschaftsherold. German Science Herald*. 2016. 2. P. 35.
51. Ruby N. F. Suppression of Circadian Timing and Its Impact on the Hippocampus. *Front Neurosci*. 2021.15. P. 642376. doi:10.3389/fnins.2021.642376
52. Sakers A., De Siqueira M. K., Seale P., Villanueva C. J. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*. 2022. 185(3). P. 419-446.
53. Sazonova T., Khrystenko O., Fedota O. Генетичні особливості гормональної регуляції енергетичного обміну (огляд літератури). *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019. (4). <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2019-4-02>
54. Shankar A., Williams C.T. The darkness and the light: diurnal rodent models for seasonal affective disorder. *Dis Model Mech*. 2021. 14(1). P. dmm047217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7859703/> doi: 10.1242/dmm.047217

55. Sharma R., Sahota P., Thakkar M. M. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J. Pineal Res.* 2018. 65(2). P. 12498. doi:10.1111/jpi.12498
56. Srivastava A., Kumari M., Gond D. P. Basic overview of human physiology. *Smart Healthcare for Disease Diagnosis and Prevention.* 2020. P. 193-212.
57. Talpur H. S., Chandio I. B., Brohi R. D., Worku T. et al. Research progress on the role of melatonin and its receptors in animal reproduction: A comprehensive review. *Reprod. Dom. Anim.* 2018. 53(4). P. 831-849.
58. Wang Y., Shi Q., Li M., Zhao M., Reddy Gopireddy R., Teoh J. P., Xiang Y. K. Intracellular β 1-adrenergic receptors and organic cation transporter 3 mediate phospholamban phosphorylation to enhance cardiac contractility. *Circulation research.* 2021. 128(2). P. 246-261.
59. Yu S., Meng S., Xiang M., Ma H. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: Roles and mechanisms beyond gluconeogenesis. *Molecular metabolism.* 2021. 53. P.101257.
60. Zhu H., Li J., Li Y., Zheng Z., Guan H., Wang H., Hu D. Glucocorticoid counteracts cellular mechanoresponses by LINC01569-dependent glucocorticoid receptor-mediated mRNA decay. *Science Advances.* 2021. 7(9). P. eabd9923.