

Hnatiuk V. V., Kononenko N. M. Взаємозв'язок вмісту мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів-самців з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу = The relationship between the levels of melatonin and testosterone in the blood serum in ulcerative lesions of the stomach and desynchronosis in male rats = Взаимосвязь между уровнями мелатонина и тестостерона в сыворотке крови крыс-самцов с язвенным поражением желудка на фоне десинхроноза Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(10):534-546. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.167594>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4005>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 02.09.2016. Revised 24.09.2016. Accepted: 30.10.2016.

УДК 616.831.45: 616-008.63: 616.33-002.44: 612.6.057

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ВМІСТУ МЕЛАТОНІНУ ТА ТЕСТОСТЕРОНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ-САМЦІВ З ВИРАЗКОВИМ УРАЖЕННЯМ ШЛУНКА НА ТЛІ ДЕСИНХРОНОЗУ

В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків Україна

gvalery_nice@ukr.net

Проведено дослідження вмісту мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів-самців різного віку 3, 9, 15 та 20 міс., що відповідає віку людини 14, 29-30, 43-44 та 55-56 років, з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу. Встановлено, що в умовах експерименту відбувається достовірне зниження вмісту мелатоніну та навпаки достовірне підвищення тестостерону в сироватці крові щурів всіх експериментальних груп з сильним зворотним кореляційним зв'язком між ними. Найбільші зміни відбуваються у щурів віком 9 міс. – мелатонін знижується на 67%, а тестостерону підвищується на 82% ($p \leq 0,05$), вік який відповідає віку людини 29-30 років.

Ключові слова: мелатонін, тестостерон, виразка шлунка, десинхроноз, стаття.

UDC 616.831.45: 616-008.63: 616.33-002.44: 612.6.057

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF MELATONIN AND
TESTOSTERONE IN THE BLOOD SERUM IN ULCERATIVE LESIONS OF THE
STOMACH AND DESYNCHRONOSIS IN MALE RATS**

V. V. Hnatiuk, N. M. Kononenko

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The levels of melatonin and testosterone in the blood serum in ulcerative lesions of the stomach on the background of desynchronosis in male rats of different ages 3, 9, 15 and 20 months corresponding to the human age of 29–30, 43–44, 55–56 years, respectively, were studied. It was found that in the experimental conditions, the level of melatonin a significant decreased and conversely the level of testosterone a significant increased in the blood serum of the rats of all experimental groups with a strong inverse correlation between there. The greatest changes is observed in rats aged 9 months – melatonin is reduced by 67% and testosterone is increased by 82% ($p \leq 0.05$), that corresponds to the age of human age 29-30 years.

Keywords: melatonin, testosterone, gastric ulcer, desynchronosis, gender.

УДК 616.831.45: 616-008.63: 616.33-002.44: 612.6.057

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ МЕЛАТОНИНА И ТЕСТОСТЕРОНА В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС-САМЦОВ С ЯЗВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ДЕСИНХРОНОЗА**

В. В. Гнатюк, Н. Н. Кононенко

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Проведено исследование уровней мелатонина и тестостерона в сыворотке крови крыс-самцов разного возраста 3, 9, 15 и 20 мес., что соответствует возрасту человека 14, 29-30, 43-44 и 55-56 лет, с язвенным поражением желудка на фоне десинхроноза.

Установлено, що в умовах експеримента відбувається достовірне зниження рівня мелатоніну і навпаки достовірне підвищення тестостерону в сировотці крові крыс всіх експериментальних груп з сильною оберненою кореляційною зв'язком між ними. Найбільші зміни відбуваються у крыс в віці 9 міс. – мелатонін знижується на 67%, а тестостерон підвищується на 82% ($p \leq 0,05$), вік яких відповідає віку людини 29-30 років.

Ключевые слова: мелатонин, тестостерон, язва желудка, десинхронизация, пол.

Виразкова хвороба – хронічне, циклічне захворювання, яке, незважаючи на покращення профілактичних та лікувально-діагностичних методів, займає одне із перших місць серед звернень хворих за медичною допомогою серед хвороб органів травлення як в Україні, так і у всьому світі. Ріст захворюваності на виразкову хворобу починається з 18-25 років та досягає максимуму в 35-40 років (62,6%) [1]. Основними причинами розвитку виразкового ураження шлунка вважають вірулентні штами бактерій *Helicobacter pylori* – VacA і CagA та вплив нестероїдних протизапальних препаратів, які або безпосередньо пошкоджують слизову оболонку шлунка (СОШ), або порушують синтез простагландинів, які забезпечують захист СОШ. Однак в останні роки почали говорити про *H.pylori*-негативну виразкову хворобу, механізми патогенезу якої поки залишаються не розкритими. *H.pylori*-негативні виразки розвиваються в молодому віці (до 40 років), переважно у чоловіків, відрізняються коротким періодом перед виразковим станом (у середньому близько півроку) та частими ускладненнями (у 3 рази частіше, ніж при *H.pylori*-асоційованих виразках) [2, 3, 4]. Згідно сучасних уявлень, утворення виразок у шлунку та дванадцятипалій кишці є наслідком порушення рівноваги між факторами «агресії» та факторами «захисту» слизової оболонки гастродуоденальної зони, більшість з яких генетично детерміновані, а рівновага між ними підтримується узгодженою взаємодією нейроендокринної системи [5]. Одним із гормонів, що приймає участь у забезпеченні фізіологічного функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) взагалі та шлунку, в особливості, є мелатонін [6]. Також існують поодинокі роботи, де доведений пошкоджуючий вплив тестостерону на СОШ [7]. Регулюючий вплив мелатоніну на синтез тестостерону через систему гіпоталамус-гіпофіз-гонади вже доведений [8, 9]. При цьому, робіт де було б вивчено рівні мелатоніну та тестостерону при виразковому ураженні шлунка на тлі десинхронізації, при якому, як відомо, відбувається зниження синтезу пінеального мелатоніну [10, 11, 12], у сучасній науковій літературі нам не зустрілися.

Тому, *метою* нашої роботи стало вивчення взаємозв'язку вмісту мелатоніну та тестостерону плазми крові у щурів-самців з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на 48 щурах-самцях різного віку 3, 9, 15 та 20 міс., що відповідає віку людини 14, 29-30, 43-44 та 55-56 років [13], які були розподілені на 6 груп: 1–4-ї групи – контрольні – щури-самці відповідного віку, 5–8-а групи – експериментальні – щури відповідного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхроноза. Тварини контрольних груп протягом 14 днів знаходилися на стандартному харчовому раціоні та температурному режимі в умовах природного освітлення без впливу штучних джерел освітлення. Щури експериментальних груп протягом цього періоду знаходилися в умовах цілодобового освітлення з вільним доступом до їжі та води – стан десинхронозу [14]. На 15 добу експерименту тварини груп контролю виводилися із експерименту із забором крові, а щурам експериментальних груп моделювали виразки шлунка методом спирто-преднізолонного ушкодження – внутрішньошлунково вводили преднізолон в дозі 20 мг/кг, що був розчинений в 80% етиловому спирті в дозі 6 мл/кг [15]. Забір крові у тварин груп 5-8 проводили на 18-у добу експерименту. Забір крові в усіх групах досліду проводили з 10.00 до 12.00. Обрання періоду для забору крові було обрано таким чином, щоб не було збігів піків циркадіанних ритмів секреції досліджуваних гормонів – для мелатоніну це з 2.00 до 4.00, для тестостерону – 6.00-8.00 [16, 17], а також з урахування наявності низько- та високоамплітудних ритмів секреції мелатоніну, співвідношення яких по-різному представлені в різних вікових групах – у молодих переважають високоамплітудні ритми, а у осіб похилого віку – низькоамплітудні [18]. Визначення вмісту мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів виконували методом імуноферментного аналізу з використанням набору Melatonin ELISA («IBL-International», Німеччина) та DRG Тестостерон ELISA (DRG, Німеччина) відповідно. Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Статистичну достовірність оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу, достовірними вважали різницю при $p < 0,05$ [19]. Використовували програмне забезпечення «Statistica 7.0» та Excel.

Результати та їх обговорення. В ході проведеного експерименту було встановлено, що на тлі виразкового ураженням шлунка та десинхронозу відбулося зниження вмісту мелатоніну в усіх вікових групах експериментальних тварин більш ніж на 60% ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

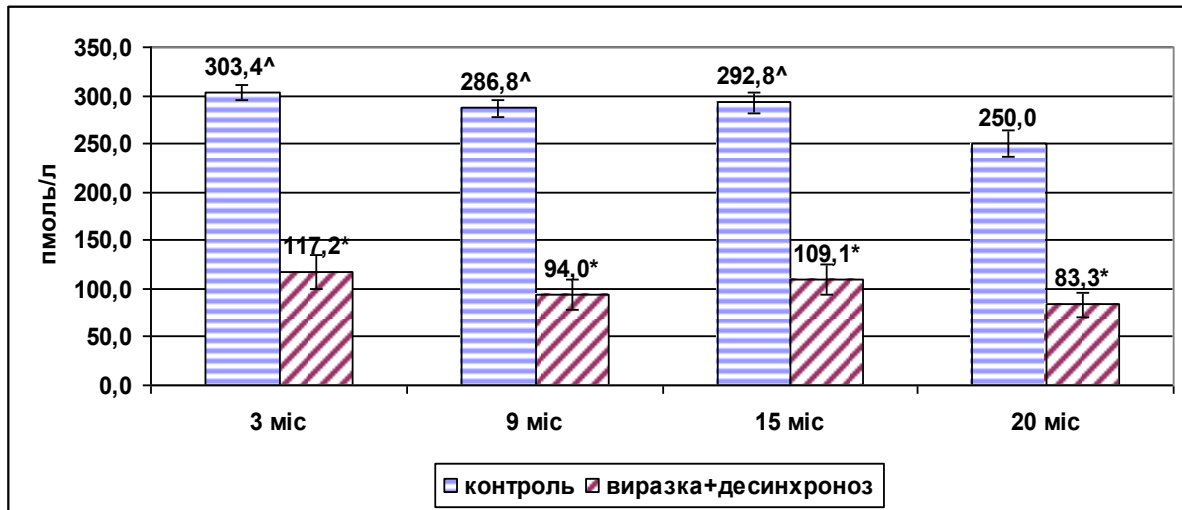


Рис. 1. Вміст мелатоніну у щурів різних вікових груп з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу.

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно контролю, [^] $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 20 міс.

Таке виражене зниження вмісту мелатоніну в крові можливо пояснити пошкодженням пінеального джерела синтезу мелатоніну в організмі дослідних тварин, що виникає при порушенні ритмів освітлення – десинхроноз [10, 12] та пошкодженні екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну – СОШ [20] при виразковому ураженні шлунка. При цьому, найбільше зниження вмісту мелатоніну відносно контролю спостерігалось у щурів віком 9 та 20 міс. – на 67% ($p \leq 0,05$). Цікаві відмінності відбулися і у порівнянні вмісту мелатоніну у щурів різних вікових груп. Під час експерименту було встановлено, що вікові відмінності присутні у щурів як контрольних, так і експериментальних груп. Достовірно найнижчий вміст мелатоніну було встановлено у щурів віком 20 міс. як контрольної так і експериментальної груп, що відповідає віку людини 55-56 років, коли відбувається фізіологічна інволюція епіфізу зі зниженням вмісту мелатоніну в крові, що підтверджено в інших дослідженнях [16]. При цьому звертає на себе увагу те, що низький вміст мелатоніну у щурів віком 20 міс. є достовірним відносно інших вікових груп тільки в контролі. Різниця, що існує між вмістом мелатоніну в експериментальних групах не є достовірною, що дозволяє нам припустити важливу роль в формуванні загального пулу

мелатоніну плазми крові фракції, що надходить із екстрапінеальних джерел синтезу мелатоніну, а саме – ентерохромафінних клітин СОШ, які були пошкоджені підчас виразкового ураження шлунка.

Наявність значного зниження (на 67%) вмісту мелатоніну у щурів віком 9 міс, що відповідає віку людини 29-30 років, коли ще зберігається висока активність епіфізу та збережені репаративні властивості СОШ, дозволяють припустити вплив додаткових факторів на формування рівнів мелатоніну в плазмі крові, наприклад, статевих гормонів. Тому, наступним етапом нашого дослідження було вивчення вмісту тестостерону в сироватці крові. В ході дослідження встановлено, що при виразковому ушкодженні СОШ на тлі десинхронозу відбувається підвищення вмісту тестостерону у щурів всіх вікових груп від 25 до 82% (рис. 2). Але достовірним було його підвищення тільки у щурів, вік яких відповідає віку людини, на який припадає висока фізіологічна статева активність людини – від 20 до 45 років: у 3 міс. – на 60%, у 9 міс. на 82%, у 15 міс. – на 69%.

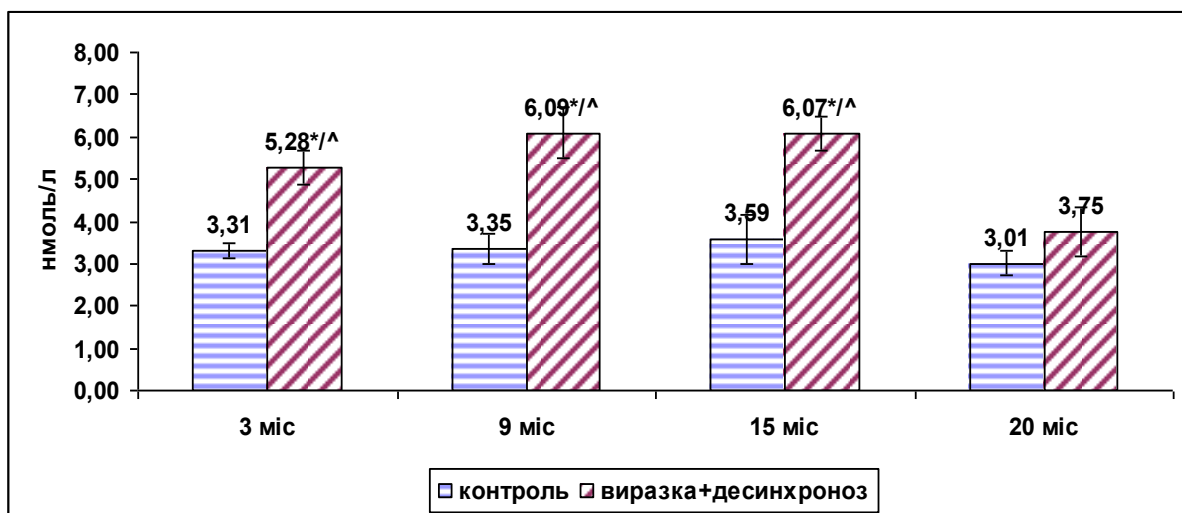


Рис. 2. Вміст тестостерону у щурів різного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу.

Примітка: * $p \leq 0,05$ відносно контролю, ^ $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 20 міс.

І якщо вміст мелатоніну у щурів експериментальних груп знижувався таким чином, що достовірна вікова різниця зникала, то підвищення тестостерону навпаки було таким, що вікова різниця, яка з'являється у чоловіків з часом у зв'язку з віковими змінами, визначалася саме в експериментальних групах. Вміст тестостерону у щурів віком 20 міс в експериментальній групі був на 29-38% ($p \leq 0,05$) нижчий рівня інших вікових груп.

Отримані нами дані, свідчать про наявність зворотного кореляційного зв'язку, який характеризується тим, що при збільшенні кількості одного показника інший зменшується [21], що і було підтверджено нашими розрахунками. На тлі десинхронозу та виразкового ураження шлунка помірний [21] зворотний кореляційний зв'язок що існував в контролі та дорівнював -0,34; -0,49; -0,44 у щурів віком 3, 9 та 15 міс. і був відсутній у щурів віком 20 міс. (рис. 3), збільшився до сильного: -0,85; -0,85; -0,88 та -0,70 відповідно (рис. 4).

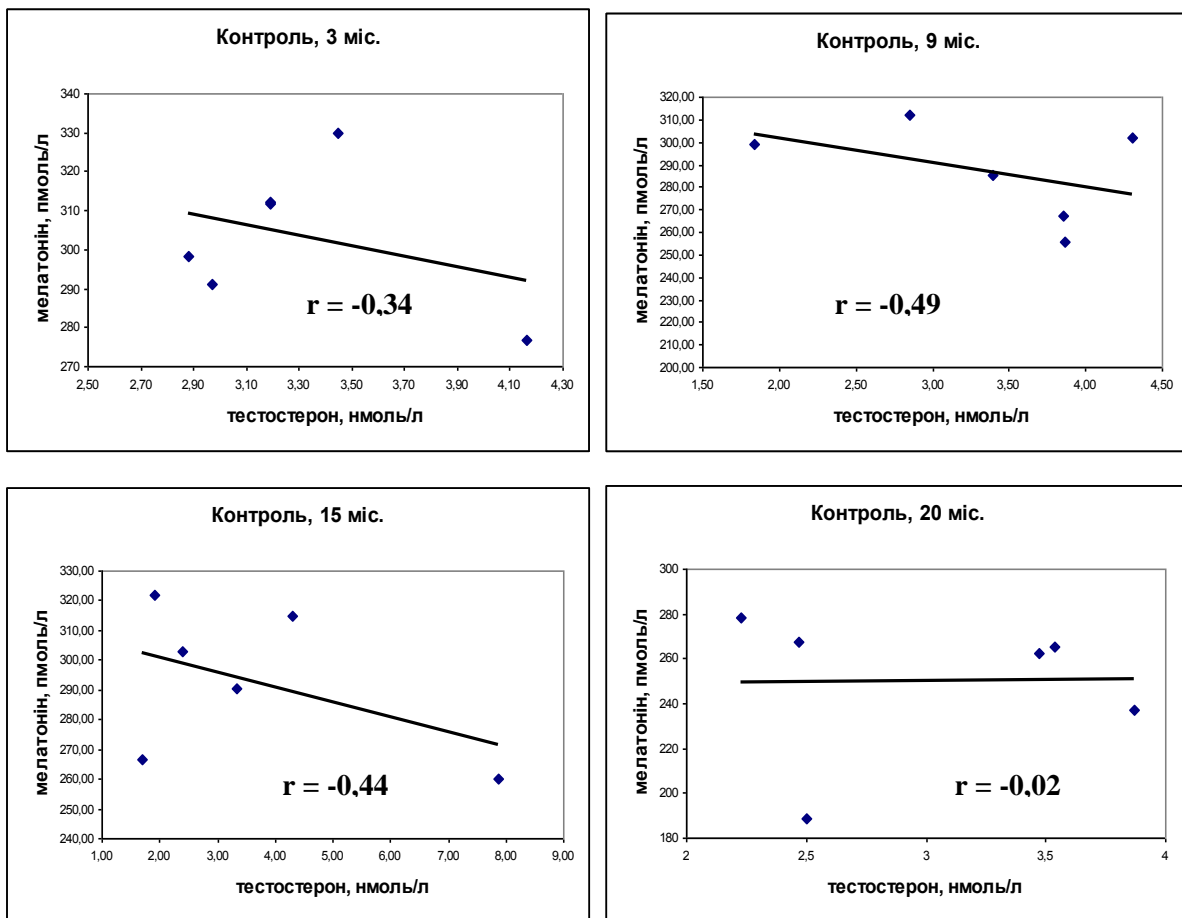


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом тестостерону та мелатоніну у щурів-самців в нормі

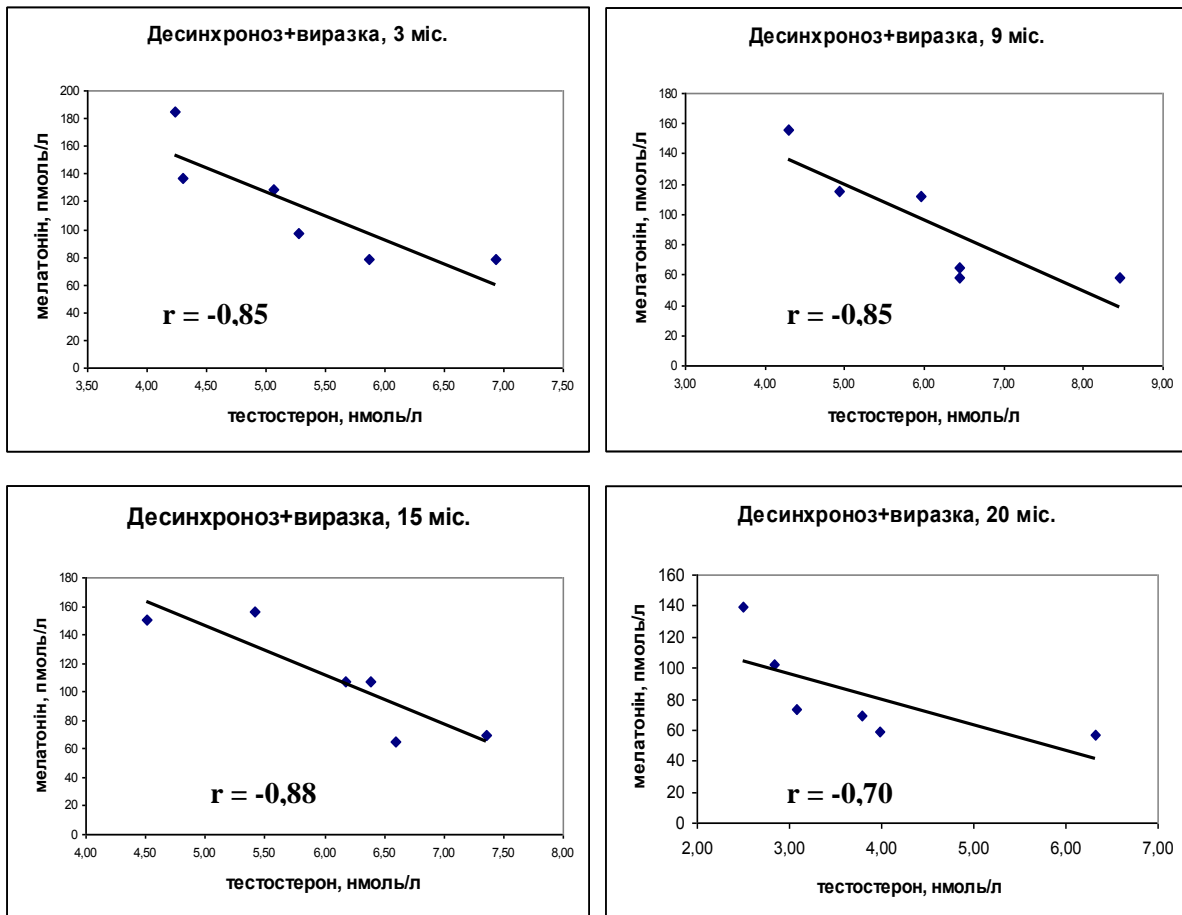


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між вмістом тестостерону та мелатоніну у щурів-самців з виразковим ураженням на тлі десинхронозу

Наявність отриманих результатів можливо пояснити наступними механізмами, що виникають в організмі при десинхронозі та виразковому ураженні шлунка (рис. 5).

Згідно наведеної схеми не тільки зміни мелатоніну можуть впливати на секрецію тестостерону, а і тестостерон через гальмування N-ацетилтрансферази, що приймає участь в секретії мелатоніну[16], впливає на його вміст.

Висновки

1. Десинхроноз та виразкове ураження шлунка призводить до зниження вмісту мелатоніну та підвищення вмісту тестостерону в крові щурів всіх експериментальних груп.

2. Найбільші зміни у вмісті тестостерону та мелатоніну відносно контролю відбуваються у щурів віком 9 міс.

3. Встановлений сильний оборотний кореляційний зв'язок між вмістом тестостерону та мелатоніну у щурів вікових груп 3, 9 та 15 міс. у щурів з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу.



Рис. 5. Схема взаємозв'язку секреції мелатоніну та тестостерону

Список літератури

1. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5, № 4. – С. 569–571.
2. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* / В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский, Г.Ж. Шабанова, Н.Н. Щербина // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, №2. – С. 24-27.
3. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection / H.C. Wu, B.G Tuo., W.M. Wu et al. // Digestive diseases and sciences. – 2008. – Vol. 53, N 10. – P. 2650–2656.
4. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality / K. Thorsen, J.A. Soreide, J.T. Kvalov, [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 347–354.
5. Ивашкин В.Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт. – М., 2001. – 457 с.
6. Konturek S.J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers / S.J Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski // Journal of physiology and pharmacology. – 2006. – Vol. 57, N5. – P. 51–66.
7. The role of female and male sex hormones in the healing process of preexisting lingual and gastric ulcerations / A. Machowska, A. Szlachcic, M. Pawlik, [et al.] // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2004. – Vol. 55, N1. – P. 91–104.
8. Li C. Melatonin and male reproduction / C. Li, X. Zhou // Clin. Chim. Acta. – 2015. – Vol. 446. – P.175–180.
9. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone / V. Srinivasan, W.D. Spence, S.R. Pandi-Perumal, [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2009. – Vol. 25, N 12. – P. 779–785.
10. Анисимов В.Н. Световой режим, мелатонин и рак / В.Н. Анисимов // 2-ая международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской приматологии», 8-10 августа 2011 г. Сочи, Россия, С. 15–19.
11. Костенко Е.В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е.В. Костенко, Т.М. Малевич, Н.А. Разумов // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 104–116.
12. Jet lag: trends and coping strategies / J. Waterhouse, T. Reilly, G. Atkinson, B. Edwards // Lancet. – 2007. – Vol. 369, No 9567. – P. 1117–1129.

13. Доклінічне вивчення нешкідливих лікарських засобів, призначених для застосування в педіатрії. Методичні рекомендації. – Київ, 2002. – С. 10.
14. Влияние экспериментального десинхроноза на органы иммунной системы у крыс WAG и НИСАГ / А.В. Шурлыгина, Е.В. Мельникова, Н.Г. Пантелеева и др. // бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 611–615.
15. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекомендації / О.В. Стефанов. – К. : Видавничий дім «Авіцена», 2001. – С. 323.
16. Анисимов В.Н. Хронометр жизни / В.Н. Анисимов // Природа. – 2007. – № 7. – С. 3–10.
17. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men / D.J. Brambilla, A.M. Matsumoto, A.B. Araujo, J.B. McKinlay // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, N 3. – P. 907–913.
18. Суточные ритмы изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляции у практически здоровых пожилых людей в зависимости от состояния мелатонинообразующей функции эпифиза / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило и др. // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т.1, № 11. – С. 136–147.
19. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко [и др.]. – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.
20. Кветной И. М. Экстрапинеальный мелатонин: роль в хронобиологии и хрономедицине / И. М. Кветной // Вестник РУДН. – 2012. – №.7. – С. 126.
21. Mukaka M.M. Statistics corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research / Malawi Med. J. // 2012. – Vol. 24, N 3. – P. 69–71.

References

1. Islamova, E.A., 2009. Vozrastnie osobenosti yazvenoi bolezni zheludka I dvenadcatiperstnoi kishki [Age features of peptic and duodenal ulcer disease]. Saratovskii nauchno-medicinskii jurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 5 (4), 569–571. (in Russian)
2. Grinevich, V.B., Uspenskii, Iu.P., Shabanova, G.Zh., Shcherbina, N.N., 2002. Osobnosti iazvenoy bolezni, ne svyazanoy s Helicobacter pylori. Terapevticheskii arkhiv. 74 (2), 24–27. (in Russian).

3. Wu, H.C., Tuo, B.G., Wu, W.M., Gao, Y., Xu, Q.Q., Zhao, K, 2008. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection. *Digestive diseases and sciences*. 53 (10), 2650–2656.
4. Thorsen, K., Soreide, J.A., Kvalov, J.T., [et al.], 2013. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J. Gastroenterol*. 19 (3), 347–354.
5. Ivashkin, V.T., Komarov, F.I., Rappoport, S.I., 2001. *Kratkoe rukovodstvo po gastroenterologii*. Moscow. (in Russian)
6. Konturek, S.J, Konturek, P.C., Brzozowski, T., 2006. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *Journal of physiology and pharmacology*. 57(5), 51–66.
7. Machowska, A., Szlachcic, A., Pawlik, M., [et al.], 2004. The role of female and male sex hormones in the healing process of preexisting lingual and gastric ulcerations. *J. of Physiology and Pharmacology*. 55(1), 91–104.
8. Li, C, Zhou, X., 2015. Melatonin and male reproduction. *Clin Chim Acta*. 446:175–180.
9. Srinivasan, V., Spence, W.D., Pandi-Perumal, S.R., [et al.], 2009. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecological Endocrinology*. 25(12), 779–785.
10. Anisimov, V.N., 2011, “Svitovoi rezhim, melatonin I rac”, 2nd international conference “Fundamental and applied problems of medical primatology” August 8-10, 2011, Sochi, Russia, pp. 15–19. (in Russian)
11. Kostenko, E.V., Manevich, T.M., Razumov, N.A., 2013. “ Desinhronoz kak odin iz vazhneyshih faktorov vznikeniya i razvitiya tserebrovaskulyarnih zabolevaniy ” [Desynchronization as One of the Most Important Factors of Cerebrovascular Disease], *Lechebnoe delo*. 2, 104–116. (in Russian)
12. Waterhouse, J., Reilly, T., Atkinson, G., Edwards, B., 2007. Jet lag: trends and coping strategies, *Lancet*. 369 (9567), 1117–1129.
13. *Doklinichne vivchenya likarskikh zasobiv, pryznachenikh dlya zastosuvannya v pediatrii. Matodichni rekomendacii*. – Kiev, 2002. – P. 10 (in Ukraine)
14. Shurlygina, A.V., Melnikova, E.V., Panteleeva, N.G., [et al.], 2013. Vliianie eksperimentalnogo decinkhronoza na organi immunnoy systemy u kric WAG I NISAG. *Biulleten eksp. boiljgii I mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 155 (5), 611–615. (in Russian)

15. Stefanov, O.V., 2001. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv. Metod. rekomendatsiyi. Kyiv: Vidavnichiy dIm «Avitsena». (in Ukraine)
16. Anisimov, V.N., 2007. Chronometer of life. Priroda. 7, 3–10.
17. Brambilla, D.J., Matsumoto, A.M., Araujo, A.B., McKinlay, J.B., 2009. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 94(3),907–913.
18. Korkushko, O.V., Khavinson, V.Kh., Shatilo, V.B., Pisaruk, A.V., Labunets, I.F., 2005. Diurnal rhythms of changes in the function of cardiovascular system and its autonomic regulation in apparently healthy elderly subjects with special reference to the state of melatonin-producing function of the epiphysis. J. of Academy of Med. Science of Ukraine. 1 (11), 136–147. (in Russian)
19. Kochetov, A.G., Liang, O.V., Masenko, V.P., Zhirov, I.V., [et al.], 2012. Statistical methods of medical data. Moscow, RKNPK. (in Russian)
20. Kvetnoy, I.M., 2012, Ekstrapinealnyiy melatonin: rol v hronobiologii i hronomeditsine, Vestnik RUDN [Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia]. 7, 126. (in Russian)
21. Mukaka, M.M., 2012. Statistics corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. Malawi Med. J. 24(3), 69–71.