

Gevorkyan A. R. Хронобиологические особенности влияния экзогенного мелатонина на гормональную активность щитовидной железы у молодых крыс = Chronobiological features of the effect of exogenous melatonin on hormone thyroid activity in young rats Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(10):547-556. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.167878> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4010>

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 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.

## **ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА ГОРМОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ КРЫС**

**А. Р. Геворкян**

**ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН  
Украины», г. Харьков**

### **Резюме**

У молодых самцов крыс популяции Wistar изучено влияние 10-дневных вечерних инъекций мелатонина в физиологическом диапазоне доз на функциональное состояние щитовидной железы с учетом ее активности в разное время суток. Показано, что курсовое введение мелатонина молодым крысам репродуктивного возраста с нормально функционирующими пинеальной и щитовидной железами вызывает дозозависимое снижение тиреоидных гормонов в крови как днем, так и ночью. Результаты данной работы доказывают антитиреоидный эффект экзогенного мелатонина в репродуктивном возрасте и указывают на то, что дополнительная мелатониновая терапия даже в физиологических дозах в молодом репродуктивном возрасте противопоказана.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреоидные гормоны, мелатонин, суточные ритмы.

# **CHRONOBIOLOGICAL FEATURES OF THE EFFECT OF EXOGENOUS MELATONIN ON HORMONE THYROID ACTIVITY IN YOUNG RATS**

**A. R. Gevorkyan**

**SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine",  
Kharkiv**

## **Abstract**

The effect of 10-day-long evening injection of melatonin in a physiological dose range on the functional state of the thyroid gland considering its activity at different times of the day was studied in young male Wistar rats population. It is shown that the course injection of melatonin to young rats of reproductive age with normal functioning of the pineal and thyroid causes the dose-dependent reduction of thyroid hormones in the blood of both day and night. The results of this study demonstrate the antithyroid effect of exogenous melatonin in the reproductive age and suggest that additional melatonin therapy, even at physiological doses in young reproductive age is contraindicated.

**Key words: thyroid gland, thyroid hormones, melatonin, circadian rhythms**

В настоящее время препараты мелатонина находят все большее применение в клинической практике [1-4]. Их назначают в основном как седативные, мягкие снотворные средства, для снятия напряжения, вызванного стрессом, и т.д. [5, 6]. Чаще всего препараты мелатонина назначают лицам пожилого и старческого возраста с возрастным гипопинеализмом, характеризующимся прежде всего ослаблением мелатонинообразующей функции пинеальной железы, и, как следствие – прогрессирующим снижением концентрации циркулирующего в крови мелатонина [4, 7-9]. Как правило, мелатониновая недостаточность сопровождается такими заболеваниями как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия [2, 9-11]. Вместе с тем, в последние десятилетия указанные выше заболевания значительно «помолодели», в связи с чем пациентами, которым показано назначение препаратов мелатонина, нередко оказываются лица молодого возраста. Однако последствия курсового приема мелатонина для функционирования желез внутренней секреции и для щитовидной железы в том числе, в инструкции по применению препарата не указаны.

Тем не менее, исходя из данных экспериментальной эндокринологии по изучению эпифизарно-тиреоидных взаимоотношений, в настоящее время не подлежит сомнению, что в регуляции функциональной активности щитовидной железы помимо гормонов гипоталамо-гипофизарного комплекса (прежде всего, тиреолиберина и тиреотропина) активное участие принимает и гормон пинеальной железы - мелатонин [12-14].

В исследованиях, проведенных на молодых животных репродуктивного возраста, было установлено, что введение им мелатонина в фармакологических дозах (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг) вызывает угнетение гормональной активности щитовидной железы [5, 14-16]. Более того, было показано, что использование мелатонина даже в минимально эффективной фармакологической дозе (1мг/кг) также оказывает ингибирующее влияние на гормональную активность щитовидной железы [17]. Вместе с тем, до настоящего времени в научной литературе отсутствуют данные о влиянии мелатонина в физиологических дозах на функциональную активность щитовидной железы

Учитывая, что мелатонин является «ночным» гормоном и свое основное действие на организм оказывает в темное время суток (в отсутствие света), а данные об антитиреоидном действии мелатонина получены в светлое (рабочее) время, **целью** настоящего исследования явилось установить последствия курсового введения мелатонина в физиологических дозах (0,05 или 0,50 мг/кг) на гормональную активность щитовидной железы с учетом времени суток.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена на 49 молодых половозрелых самцах крыс популяции Wistar, которых содержали в стандартных условиях вивария. Подопытным животным вводили мелатонин (Sigma, США) в дозе 0,05 или 0,50 мг/кг массы тела внутривентриально в течение 10 дней в конце светлой фазы суток (за 1 час до наступления темноты), контрольным животным – эквивалентный объем растворителя (физиологический раствор со следами этанола). Указанные выше дозы мелатонина экспериментальным путем установлены нами ранее как физиологические [18]. Декапитацию производили в полдень при естественном солнечном свете и в полночь при красном свете (в периоды минимальной и максимальной активности мелатонинообразующей функции пинеальной железы). Выведение животных из эксперимента производили в соответствии с национальными «Общими этическими принципами проведения экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской

конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1985) [19].

Гормональную активность щитовидной железы оценивали по данным определения концентрации в крови тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) иммуноферментным методом с использованием наборов «Алкор-Био» (Россия), а также установление соотношения между ними (коэффициент Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub>). Дополнительным критерием оценки функции щитовидной железы служили данные изменения ее массы. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $P \leq 0,05$  [20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о влиянии курсового введения мелатонина в разных дозах на массу щитовидной железы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние 10-дневного введения мелатонина на массу щитовидной железы у молодых половозрелых крыс

Группа животных	Условие эксперимента	Стат. показ.	Масса щитовидной железы, мг
I (n = 20)	Интактный контроль	$\bar{x} \pm s_x$	$17,75 \pm 0,67$
II (n = 15)	Введение мелатонина в дозе 0,05 мг/кг	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{I-II}$	$16,35 \pm 1,07$ > 0,05
III (n = 14)	Введение мелатонина в дозе 0,50 мг/кг	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{I-III}$ $P_{II-III}$	$13,71 \pm 0,72$ < 0,01 < 0,05

Из таблицы 1 видно, что курсовое введение мелатонина молодым половозрелым крысам в дозе 0,05 мг/кг не оказывает статистически значимого влияния на массу щитовидной железы ( $P > 0,05$ ), несмотря на некоторое уменьшение абсолютных значений этого показателя (до 92,91% по сравнению с интактным контролем, условно принятым за 100%). Десятикратное увеличение дозы введенного гормона до 0,50 мг/кг приводит к изменению этого показателя не только по сравнению с интактным контролем ( $P < 0,01$ ), но и с предыдущей группой подопытных животных ( $P < 0,05$ ), и составляет 77,24% по отношению к контролю.

Результаты гормональных исследований, проведенных у этих же животных с учетом суточных ритмов функционирования щитовидной железы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние 10-дневного введения мелатонина в разных дозах на суточные ритмы гормональной активности щитовидной железы у молодых крыс, n = 10

Группа, условие эксперимента	Время суток	Стат. показ.	Концентрация гормонов в крови		Коэффициент $T_3/T_4 \times 10^2$
			$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , нмоль/л	
I Интактный контроль	День	$\bar{x} \pm s_x$	$2,28 \pm 0,05$	$84,25 \pm 3,44$	$2,73 \pm 0,07$
	Ночь	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{Iд-Iн}$	$2,02 \pm 0,05$ < 0,01	$69,41 \pm 2,22$ < 0,01	$2,95 \pm 0,10$ > 0,05
II Введение мелатонина в дозе 0,05 мг/кг	День	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{IIд-IIд}$	$1,96 \pm 0,05$ < 0,001	$68,10 \pm 2,21$ < 0,001	$2,88 \pm 0,06$ > 0,05
	Ночь	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{IIд-IIн}$ $P_{IIн-IIн}$	$1,73 \pm 0,04$ < 0,01 < 0,001	$52,29 \pm 2,04$ < 0,001 < 0,001	$3,34 \pm 0,12$ < 0,01 < 0,05
III Введение мелатонина в дозе 0,50 мг/кг	День	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{IIIд-IIIд}$ $P_{IIIд-IIIн}$	$1,89 \pm 0,06$ < 0,001 > 0,05	$62,06 \pm 2,15$ < 0,001 > 0,05	$3,07 \pm 0,13$ < 0,05 > 0,05
	Ночь	$\bar{x} \pm s_x$ $P_{IIIд-IIIн}$ $P_{IIIн-IIIн}$ $P_{IIIн-IIIн}$	$2,12 \pm 0,07$ < 0,05 > 0,05 < 0,001	$50,61 \pm 1,94$ < 0,001 < 0,001 > 0,05	$4,22 \pm 0,14$ < 0,001 < 0,001 < 0,001

Как видно из таблицы 2, у молодых половозрелых крыс статистически выявляется суточный ритм как для  $T_3$ , так и для  $T_4$ , с максимумом днем и минимумом ночью. Эти данные согласуются с известными в научной литературе [21-22].

Десятидневное введение мелатонина крысам в дозе 0,05 мг/кг вызвало статистически достоверное снижение концентрации обоих тиреоидных гормонов в сыворотке крови и днем и ночью по сравнению с контрольной группой; при этом сохраняя суточный ритм гормонов в крови. В этой группе животных концентрация  $T_3$  составляла 85,96% днем ( $P < 0,001$ ) и 85,64% ночью ( $P < 0,001$ ); а  $T_4$  - 80,83% ( $P < 0,001$ ) днем и 75,28% ночью ( $P < 0,001$ ) относительно контрольной группы, условно принятой за 100%.

В группе крыс, которым мелатонин вводили в дозе 0,50 мг/кг отмечается более выраженное снижение концентрации тиреоидных гормонов в крови и днем, и ночью по сравнению с контролем. Днем уровень  $T_3$  составляет 79,82% ( $P < 0,02$ ), а ночью - 87,62 % днем и 81,55% ( $P < 0,001$ ); концентрация  $T_4$  составляет 72,91 % ( $P < 0,001$ ) днем и 73,66 % ( $P < 0,001$ ) ночью. В данной группе животных на фоне дальнейшего угнетения гормональной активности щитовидной железы сохраняется я суточный ритм для  $T_4$ . ( $P_{\text{Ид-Ин}} < 0,001$ ), в то время как для  $T_3$  регистрируется нивелирование ритма ( $P > 0,05$ ).

Из таблицы 2 также следует, что у молодых половозрелых крыс в контрольной группе соотношение между активной и малоактивной формой гормона (коэффициент  $T_3/T_4$ ) в течение суток остается статистически стабильным ( $P_{\text{Ид-Ин}} > 0,05$ ). В группе животных, получавших мелатонин в дозе 0,50 мг/кг коэффициент  $T_3/T_4$  в течение суток на фоне снижения концентрации обоих гормонов в крови повышается ночью ( $P_{\text{Ид-Ин}} < 0,01$ ) по сравнению с днем, что указывает на преобладание  $T_3$  над  $T_4$ . При сравнении данных обеих групп животных, получавших мелатонин, по сравнению с контрольной группой соотношение  $T_3/T_4$  днем оказалось статистически стабильным ( $P > 0,05$ ) в обеих группах, а ночью повысилось до 113 % ( $P < 0,05$ ) в группе с введением мелатонина в дозе 0,05 мг/кг и до 117,29 % - в группе с введением гормона в дозе 0,50 мг/кг. На фоне общего снижения тиреоидной активности отмечается увеличение коэффициента  $T_3/T_4$ , что можно расценивать как попытку организма нормализовать тиреоидный статус путем возможной усиленной периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$ .

Полученные данные указывают на то, что мелатонин, введенный молодым половозрелым животным в конце светлой фазы суток, обладает антитиреоидным эффектом, что совпадает с данными литературы [14-17]. Более выраженный эффект наблюдается при увеличении вводимой дозы гормона (0,50 мг/кг) и имеет однонаправленный характер.

Суммируя данные гормональных исследований, полученных в данной работе, можно утверждать, что экзогенный мелатонин, введенный даже в таких минимальных дозах как 0,05 и 0,5 мг/кг, которые гораздо меньше минимальной фармакологической дозы (1 мг/кг), хоть и в меньшей мере, но также подавляет гормональную активность щитовидной железы и изменяет соотношение между  $T_3$  и  $T_4$ .

Результаты экспериментальных исследований, изложенные в данной работе, дают основание нецелесообразности назначения препаратов мелатонина даже в

небольших дозах лицам молодого возраста с нормальной гормональной активностью щитовидной железы

## **ВЫВОДЫ**

1. Мелатонин, введенный молодым половозрелым крысам с нормальным тиреоидным статусом даже в физиологических дозах (0,05 или 0,50 мг/кг массы тела), снижает гормональную активность щитовидной железы.

2. Антитиреоидный эффект мелатонина имеет дозозависимый односторонний характер как днем, так и ночью.

3. Теоретически обоснована нецелесообразность (вплоть до противопоказаний) применения препаратов мелатонина для молодых лиц репродуктивного возраста с нормально функционирующей щитовидной железой.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance [Text] / Y. Touitou // Exp. Gerontol. – 2001. - Vol. 36, № 7. - P. 1083-1100.

2. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance [Text] / R. J. Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 273-285.

3. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике [Текст] / В. Н. Анисимов. - СПб. : Система, 2007. - 40 с.

4. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland [Text] / J. Arendt - London : Chapman & Hall, 1995 – 331p.

5. Scheer F.A., Czeisler C.A. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. – Sleep Med. Rev. – 2005, Vol. 9, № 1. – P. 5-9.

6. Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин (биологические свойства и фармакология) [Текст] / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь : СтГМА, 2006. – 400 с.

7. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases [Text] / M. Karasek // Exp. Gerontol. – 2004. – Vol. 39, № 11-12. – P. 1723-1729.

8. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии [Текст] / Т. В. Кветная, И. В. Князькин. – СПб : ВМедА, 2003. - 96 с.

9. Коркушко О. В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении [Текст] / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. Х. Хавинсон. - СПб : Наука, 2006. – 204 с.

10. Дорогой А. П. Мелатонін – основний гормон епіфіза (шишкоподібної залози). Біологічне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці [Текст] / А. П. Дорогой // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 2. – С. 96-102.
11. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Р. М. Заславская, А. Н. Шакирова, Г. В. Лилица, Э. А. Щербань. - М. : ИД Медпрактика-М, 2005. - 192 с.
12. Науменко Е. В. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы [Текст] / Е. В. Науменко, Н. К. Попова. — Новосибирск: Наука, 1975. - 218 с.
13. Lewinski A. Melatonin and the thyroid gland [Text] / A. Lewinski, M. Karbownik // Neuro Endocrinol. Lett. - 2002. – Vol. 48, Suppl 1. - P. 173-181.
14. Ром-Бугославская Е. С. Эпифиз и щитовидная железа [Текст] / Е. С. Ром-Бугославская // Вестн. АМН СССР. – 1985. - № 8. – С. 88-93.
15. Ром-Бугославская Е. С. Влияние эпифизарного гормона мелатонина на функциональную активность щитовидной железы крыс [Текст] / Е. С. Ром-Бугославская, В. С. Щербакова // Патол. физиол. и эксп. терапия. – 1985. - № 4. – С. 46-49.
16. Krotewicz M. The inhibitory effect of the afternoon melatonin injections, but not of melatonin-containing subcutaneous implants, on thyroid hormone secretion in male Wistar rats [Text] / M. Krotewicz, A. Lewinski, E. Wajs // Lett. — 1992. — Vol. 16. — P. 405–411.
17. Vaughan M. K. Effect of injections and/or chronic implants of melatonin and 5-metoxytryptamine in plasma thyroid hormones in male and female Syrian hamsters [Text] / M. K. Vaughan, B. A. Richardson, L. J. Petterborg // Neuroendocr. – 1984. - Vol. 59, № 4. - P. 361-366.
18. Бондаренко Л. А. Установление физиологической дозы экзогенного мелатонина для старых крыс с возрастным гипопинеализмом [Текст] / Л. А. Бондаренко, Т. В. Горбач, А. Р. Геворкян // Пробл. эндокрин. патології. – 2008. - № 3. – С. 56-61.
19. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] / під ред. О. Г. Резнікова // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, № 1. - С. 142 - 145.
20. Гельман В. Я. Медицинская информатика [Текст] / В. Я. Гельман. – СПб.: Питер, 2002. – 462 с.
21. Дедов И. И. Биоритмы гормонов [Текст] / И. И. Дедов, В. И. Дедов. – М. : Медицина, 1992. – 256 с.

22. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rat and possible involvement of melatonin and other hormones in this process [Text] / Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, B. Marek, D. Kajdaniuk // Endocrine regulation. –2003. – Vol. 37. - P. 163-174.

### References

1. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance [Text] / Y. Touitou // Exp. Gerontol. – 2001. - Vol. 36, № 7. - P. 1083-1100.
2. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance [Text] / R. J. Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 273-285.
3. Anisimov V. N. Melatonin: the role of the body, the application in the clinic [Text] / VN Anisimov. SPb. : System, 2007. 40 p. (Rus.)
4. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland [Text] / J. Arendt - London : Chapman & Hall, 1995 – 331p.
5. Scheer F. A., Czeisler C. A. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. – Sleep Med. Rev. – 2005, Vol. 9, № 1. – P. 5-9.
6. Arushanyan E. B. unique melatonin (biological properties and pharmacology) [Text] / EB Arushanyan. - Stavropol: StSMA, 2006. - 400 p. (Rus.)
7. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases [Text] / M. Karazek // Exp. Gerontol. – 2004. – Vol. 39, № 11-12. – P. 1723-1729.
8. Kvetnyy T. Melatonin: the role and importance in the age of pathology [Text] / T. Kvetnyy, IV Knyazkin. - St. Petersburg: MMA, 2003. 96 p. (Rus.)
9. Korkushko O. V. Pineal gland: the path correction during aging [Text] / OV Korkushko, VB Shatilo, WH Havinson. St. Petersburg: Nauka, 2006. - 204. p. (Rus.)
10. Dorogoy A. P. Melatonin - the main hormone of the pineal gland (pineal gland). Byolohichne hormone and clinical significance in cardiology practice [Text] / A. P. Dorogoy // Ukr. cardiology. magazine. - 2006. - № 2. - P. 96-102. (Ukr.)
11. Melatonin in treatment of patients with cardiovascular diseases [Text] / R. M. Zaslavskaya, A. Shakirov, G. V. Lilitsa, E. A. Shcherban. M.: ID Medpraktika-M, 2005. 192 p. (Rus.)
12. Naumenko E. V. Serotonin and melatonin in the regulation of the endocrine system [Text] / E. V. Naumenko, N. K. Popova. - Novosibirsk: Nauka, 1975. 218 p. (Rus.)
13. Lewinski A. Melatonin and the thyroid gland [Text] / A. Lewinski, M. Karbownik // Neuro Endocrinol. Lett. - 2002. – Vol. 48, Suppl 1. - P. 173-181.

14. Rom-Bugoslavskaya E. S. Pineal gland and the thyroid gland [Text] / E. S. Rom-Bugoslavskaya // Vestn. Academy of Medical Sciences of the USSR. - 1985. № 8. - P. 88-93. (Rus.)
15. Rom-Bugoslavskaya E. S. Effect epiphyseal hormone melatonin on the functional activity of the thyroid gland in rats [Text] / E. S. Rom-Bugoslavskaya V. S. Shcherbakov // pathology. Fiziol. and exp. therapy. - 1985. № 4. - P. 46-49. (Rus.)
16. Krotewicz M. The inhibitory effect of the afternoon melatonin injections, but not of melatonin-containing subcutaneous implants, on thyroid hormone secretion in male Wistar rats [Text] / M. Krotewicz, A. Lewinski, E. Wajs // Lett. — 1992. — Vol. 16. — P. 405–411.
17. Vaughan M. K. Effect of injections and/or chronic implants of melatonin and 5-metoxytryptamine in plasma thyroid hormones in male and female Syrian hamsters [Text] / M. K. Vaughan, B. A. Richardson, L. J. Petterborg // Neuroendocr. – 1984. - Vol. 59, № 4. - P. 361-366.
18. Bondarenko L. A. Establishment of physiological doses of exogenous melatonin to old rats with age gipopinealizmom [Text] / L. A. Bondarenko, T. Gorbach, A. R. Gevorgyan // Probl. endokrin. patologii. - 2008. № 3. - P 56-61. (Rus.)
19. General ethical principles of animal experiments [Text] / ed. O. G. Reznikov // Endocrinology. 2003 TA 8, № 1. P. 142 - 145. (Ukr.)
20. Gelman V. Ya. Medical Informatics [Text] / V. Ya Gelman. - SPb .: Peter, 2002. - 462 p. (Rus.)
21. Dedov I. I. Biorhythms hormones [Text] / I. I. Dedov, V. I. Dedov -M. : Medicine, 1992. - 256 p. (Rus.)
22. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rat and possible involvement of melatonin and other hormones in this process [Text] / Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, B. Marek, D. Kajdaniuk // Endocrine regulation. –2003. – Vol. 37. - P. 163-174.