

УДК 612:001.895]:591.044

Мамотенко А.В. [http:// orcid.org /0000-0001-6101-9723](http://orcid.org/0000-0001-6101-9723)

Комісова Т.Є. <http://orcid.org/0000-0003-3959-8575>

ВПЛИВ ЗМІНИ РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЕПІФІЗУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІЗМУ

Огляд

© Мамотенко А.В., Комісова Т.Є.

Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди, Харків

allamamotenko@gmail.com

tatyanakomisova@gmail.com

<https://doi.org/10.34142/2708-5848.2021.24.1.05>

Світло є важливим регулятором біологічних ритмів організму взагалі та ендокринної системи зокрема. Існування циркадних та циркануальних ритмів органів і систем є необхідною умовою їх нормального функціонування. Пінеальна залоза є органом, здатним перетворювати світлові сигнали у нейрогуморальні трансмітери. Вона є нейроендокринною структурою мозку, яка реагує на фактори зовнішнього середовища та перетворює їх у гормональні сигнали, приводячи рівень регуляції функціонування багатьох органів і систем у відповідність до змін світлового режиму. Ця функція пінеальної залози реалізується завдяки гормону мелатоніну, який здійснює циркадний контроль. Втрата пінеальною залозою здатності синтезувати біологічно активні речовини призводить до розвитку гіпопінеалізму, та, як наслідок, до цілого ряду поліендокринопатій. Ці захворювання пов'язані, насамперед, з пригніченням мелатонінутворюючої функції пінеальної залози та нівелюванням нічного піку мелатоніну. В нормі нічний пік мелатоніну синтезується лише за умов відсутності світла, освітлення в темну пору доби пригнічує його секрецію. Доведено, що цілодобове освітлення протягом тривалого часу викликає зміни біохімічних процесів у пінеалоцитах, що супроводжується не тільки порушенням мелатонінутворюючої функції, а також і патологічними змінами мікроструктури пінеальної залози.

У сучасній науковій літературі широко висвітлене питання порушення функціонування пінеальної залози на тлі десинхронізації добових ритмів, що у подальшому призводить до зміни гормональної активності ендокринних залоз, проте відсутня єдина точка зору щодо характеру цих змін. Виходячи з актуальності проблеми світлового забруднення проведено огляд сучасних наукових публікацій за даною темою. В огляді ґрунтовно висвітлено вплив зміни режиму освітлення, як на саму пінеальну залозу, так і на регуляцію функцій організму в цілому.

Ключові слова: *циркадні ритми, світловий десинхронізм, пінеальна залоза, гіпопінеалізм, гіпомелатонінемія*

Механізми адаптивних і фізіологічних процесів у живих організмів нерозривно пов'язані з циклічними змінами довкілля, обертанням нашої планети навколо своєї осі і одночасно навколо Сонця [22, 52]. Одним з найважливіших регуляторів біологічних ритмів усього живого є світловий чинник: освітленість, фотоперіод, спектральний склад світла і кут розташування Сонця над горизонтом у нічний період доби [13, 15, 46].

Слід зазначити, що циркадіанність найбільш повно віддзеркалює процес пристосування організму до зміни умов

довкілля, що зумовило генетичне закріплення періодичності ритмічних коливань фізіологічних функцій. Усі біологічні ритми чітко підпорядковані основному водію, розташованому в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса [35, 71]. Роботу молекулярного механізму забезпечують часові гени, а світло безпосередньо впливає на роботу тих із них, що контролюють циркадіанні ритми [16, 17, 39]. Фотоперіод також впливає і на інший пейсмейкер – шишкоподібну залозу (епіфіз мозку) [15].

Морфологічні зміни епіфізу при світловому десинхронізі

Епіфіз є непарною залозою, яка в процесі еволюції перетворилася в нейроендокринний транс-дуктор [55, 64]. Відповідно до Міжнародної анатомічної номенклатури його позначають терміном *glandularpinealis* (шишкоподібна залоза) [56]. У людини епіфіз досягає максимального розвитку у 5–6 років, після чого починається його вікова інволюція. До 10–15 років життя в клітинах епіфізу утворюється пігмент (ліпохром), а до періоду статевого дозрівання розміри епіфіза зазвичай зменшуються. Певна кількість пінеалоцитів зазнає атрофії, а строма розростається, в ній збільшується відкладення фосфатних і карбонатних солей у вигляді кульок – мозковий пісок [18, 75]. Паренхіма залози зберігається до глибокої старості. У пінеалоцитах синтезуються пептидні гормони, найважливіші з яких аргінін-вазотонин, вазо активний інтерстиціальний пептид, аргінін-вазо-пресин, тироліберин, антигонотропін, люліберин, тиротропін та біогенні аміни (серотонін і мелатонін) [45, 55].

Епіфіз є складовою частиною фото-нейроендокринної системи. Саме тому фізіологічний контроль його ендокринної функції здійснюється світловим режимом навколишнього середовища [47, 49, 74]. У інтактних щурів шишкоподібна залоза оточена м'якою павутинною оболонкою, а безпосередньо до його поверхні щільно прилягає судинна оболонка. Паренхіма епіфіза складається зі спеціалізованих елементів, серед яких виділяються пінеалоцити та гліальні клітини [58]. У свою чергу пінеалоцити (*endocrinocytuspinealis*) у ссавців і людини становлять 80-90 % клітин паренхіми шишкоподібної залози [62]. Серед пінеалоцитів, відповідно до Міжнародної гістологічної номенклатури (INH), виділяють блискучі (*pinealocytus-lucidus*) та щільні (*pinealocytusdensus*) [10]. Перші – світліші, є головними або пінеалоцитами I-го типу; темні (гліальні) – пінеалоцитами II-го типу [44]. Світлі пінеалоцити мають добре виражене ядро з невеликою кількістю хроматину та ядерце. Вони

можуть виявлятися у вигляді округлих скупчень, іноді формувати ланцюжки, що розміщені вздовж внутрішньоорганних перегородок, та поодинокі рівномірно серед гліальних клітин [58]. Темні пінеалоцити (клітини II типу), значно менших розмірів, ніж світлі. Для них характерні темні великі ядра різноманітної форми. Ядерця у зв'язку з інтенсивним забарвленням ядер практично не визначаються. Цитоплазма темних клітин виглядає значно світліше ядер та містить різну кількість базофільних гранул. Темні пінеалоцити розміщені дифузно, як правило, в глибоких шарах органу [40]. Слід зазначити, що у інтактних статевозрілих білих щурів самців частка світлих клітин становить приблизно 80-82 %, темних – 16-18 % [58]. При впливі когерентним світлом впродовж 10 хвилин через орган зору або безпосередньо на шишкоподібну залозу щура кількість темних пінеалоцитів збільшується [4].

Порушення світлового режиму безпосередньо впливає, як на функціональний стан епіфізу, так і на його мікроскопічну будову [50]. Поєднання хронічного стресу з умовами порушеного фотоперіоду, зумовленого перебуванням тварин при цілодобовому освітленні, супроводжується пригніченням функціональної активності залози [48, 57]. Так, за умов іммобілізаційного стресу для субмікроскопічної структури пінеальної залози характерне зменшення активних пінеалоцитів та утворення на місці загиблих клітин пустот; маргінація хроматину в ядрах, що вказує на початкову стадію форсованого апоптозу; присутні гранули гетерохроматину у каріоплазмі; компактна цитоплазма з щільно розташованими органелами, поодинокими, невеликими осмофільними гранулами серотоніну [41]. Також епіфізарна гіпофункція супроводжується зростанням інтенсивності метаболізму у базальних ядрах головного мозку, про що свідчить збільшення активності протеолізу у цих структурах [63]. В умовах гіперфункції залози при гіпермелатоніемії спосте-

рігається значне просвітлення світлих пінеалоцитів за рахунок зменшення в їхніх ядрах та цитоплазмі базофільних грудочок. У темних пінеалоцитах також відмічається просвітлення ядер, за тих же умов [41, 72].

Функціональний стан організму при гіпомелатоніемії

Світлове забруднення (електричне освітлення у нічні години) стало суттєвою частиною стилю життя сучасної людини. Воно обумовлене вуличним освітленням, рекламними щитами, що світяться, чи прожекторами. В Європі розважальні заклади спрямовують потужні пучки світла до нічного неба. Значна частина міського чи промислового освітлення відбивається вгору, що створює над містами так звані світлові куполи. У Science Advances, зазначено що з 2012 по 2016 роки площа освітленої поверхні Землі вночі зросла на 2 % [36]. За цей період рівень освітленості в 59 країнах світу збільшився на 110-150 %, у 20 країнах – більш ніж на 150%. Розширення світлового забруднення несе великі ризики для здоров'я людей. Також світлове забруднення може порушити репродукцію птахів, риб, амфібій, комах і кажанів.

Відомо, що епіфіз перетворює закодовану в нервових імпульсах інформацію про тривалість фотоперіоду в гуморальну відповідь у вигляді рівня циркулюючого мелатоніну. Саме він синхронізує ритми периферичних тканин, модулює активність нейромедіаторних систем головного мозку та всієї нейроендокринної системи [29, 51].

Слід зазначити, що пінеальна залоза здатна сприймати зміни рівня освітленості навколишнього середовища через сітківку ока, звідки ретиногіпоталамічним шляхом (глутаматергічних проекція – Глу) імпульси надходять до супрахіазматичного, і менше – до супраоптичного ядра гіпоталамуса [30, 59]. У темряві сигнали від супрахіазматичних ядер посилюють синтез і вивільнення норадреналіну із симпатичних закінчень. У свою чергу, цей нейромедіатор збуджує рецептори на поверхні клітин шишкоподібної залози [1, 23]. Функціонально активні пінеалоцити здатні

Слід зазначити, що порушення світлового режиму, впливає і на масу шишкоподібної залози. Так, при тривалому утриманні щурів у повній темряві вона не змінюється, проте при постійному освітленні – помітно знижується, в середньому на 25 % [65].

селективно зв'язувати із кровообігу амінокислоту триптофан і послідовно піддавати її гідроксилуванню та декарбоксілюванню. При цьому синтезується епіфізарний серотонін, який є первинною субстанцією для біосинтезу індолів [12, 59].

Саме перетворення серотоніну в мелатонін і секреція останнього у внутрішнє середовище організму є гуморальним сигналом про настання темного періоду доби [32]. Відомо що активність ферментів, які беруть участь у перетворенні серотоніну в мелатонін, пригнічується освітленням, тому рівень у крові останнього макси-мальний вночі, а в ранкові і денні години – мінімальний [3, 42, 53]. Від рівня мела-тоніну у крові та тривалості його нічної секреції залежить характер відповіді органів і тканин до яких він надходить.

Виділяють два види мелатоніну: екстрапінеальний (20%) і пінеальний (80%) [70]. Екстрапінеальний мелатонін виявлено практично в усіх ділянках шлунково-кишкового тракту щурів і людини (в 400 разів більше, ніж в епіфізі); в дихальних шляхах і підшлунковій залозі, надниркових залозах і щитовидній залозі, тимусі і мозочку, сечостатевої системі і плаценті, печінці і нирках та інших органах; в еозинофільних лейкоцитах, тромбоцитах та ендотеліоцитах [2]. Таке широке поширення мелатоніну та можливість легко долати тканинні бар'єри, проходити через клітинну мембрану, відображає його важливу роль як міжклітинного нейроендокринного регулятора і координатора багатьох складних і взаємозалежних біологічних процесів [16, 25].

Пінеальний мелатонін, який вважають водієм ритму залоз внутрішньої секреції, контролює цикл «сон-неспанья» [25], добові зміни локомоторної активності

[54], температуру тіла [7]. Секреція мелатоніну підпорядкована сезонній періодичності. У весняні місяці (подовження світлового дня) синтез гормону падає, а восени (вкорочення світлового дня) спостерігається зворотна картина. Тривалість нічного підвищення рівня мелатоніну більше в зимовий період, ніж у літній [31, 43]. Крива добової секреції даного індольного гормону у денних і нічних тварин має подібний профіль, хоча й існують певні видові відмінності. У людини, після настання темряви, концентрація мелатоніну зростає посту-пово, досягаючи свого максимуму в середині темної фази доби [5, 73]. Так, концентрація гормону, мінімальна вдень (1–3 пг/мл). Уночі концентрація мелатоніну в крові в 5–10 разів вище денного рівня і досягає свого піку до 3-ї години ночі, потім його кількість знижується до 7-ї години ранку і до вечора залишається дуже низькою [11, 29]. У людини на нічні години припадає 70 % добової продукції мелатоніну. Зміни концентрації денного/нічного ритмів також виявлено у слині, жіночому молоці, амніотичній рідині та сечі [7, 61]. Слід зазначити, що наукових праць, у яких розглядаються циркануальні зміни синтезу мелатоніну у чоловіків та жінок різних вікових груп, недостатньо.

Відомо, що зміна фотоперіоду у добровольців, в умовах освітлення вночі впродовж двох тижнів, супроводжується зниженням рівня мелатоніну та порушеннями фізіологічних механізмів. У той же час тривале освітлення у нічні години призводить до серйозних розладів поведінки і функціонального стану на молекулярному, клітинному та організменному рівнях [19, 21]. Виявлена залежність між інтенсивністю освітлення та синтезом мелатоніну. Вплив яскравого світла вночі (~2500 лк) повністю пригнічує секрецію мелатоніну, особливо при синьо-зеленому освітленні. Виявлено, що у жінок секреція мелатоніну є більш чутливою до нічного освітлення, ніж у чоловіків [9].

Встановлено, що цілодобове освітлення негативно відбивається на функціонуванні організму, викликаючи патолофізіологічні зміни майже в усіх

системах [59, 60]. Порушуються негативні і позитивні зворотні взаємозв'язки, діяльність серцево-судинної, дихальної, травної та інших систем, в органах яких зосереджені мелатоніновмісні клітини. Не проявляється ієрархічний принцип функціонування мелатонін-продукуючої системи [9, 37]. Саме з періодом штучного подовження тривалості світлової доби пов'язана поява «хвороб цивілізації», до яких і належать поліендокринопатії (цукровий діабет, метаболічний синдром, патологія статевих та щитовидної залози) [3, 8, 21, 55, 70]. Причинно-наслідкові зв'язки, ймовірно, теж існують між порушенням природного світлового режиму і виникненням тиреоїдної патології та захворюваннями статевих залоз невизначеного генезу (ідиопатичні форми).

Слід зазначити, що серед серйозних проблем зі здоров'ям позмінних працівників є, саме, порушення сну, метаболізму, шлунково-кишкові захворювання та високий ризик захворювання діабету. Також у цій групі частіше, ніж у працюючих денних змін, спостерігається ожиріння, високий рівень тригліцеридів і холестерину [26].

При освітленні в темновий час доби, як у людини, так і у тварин (щурів), що ведуть активний нічний спосіб життя, посилюється секреція соляної кислоти в шлунку, сприяючи розвитку виразкового дефекту стінки, проявляється синдром подразненого кишечника [34]. Частішає серцевий ритм і частота дихання, підвищується рівень артеріального тиску. Серцево-судинна система зазнає значного напруження особливо в досвітні години, коли відбувається переналаштування вегетативної регуляції циркадіанним годинником організму [38]. Загалом, судинні рецептори мелатоніну визначають розвиток як судинозвужувального, так і судинорозширювального ефектів [20].

Виявилося, що виникнення та прискорення темпів прогресії гормонально залежних пухлин зростає з почастиванням нічного безсоння, збільшенням рівня нічного освітлення і при роботі в нічну зміну [6]. Існують дані про збільшений ризик раку товстої кишки і раку прямої

кишки у жінок, які працюють на радіо і телеграфі [24]. Аналіз даних Гарвардського дослідження з вивчення стану здоров'я 79 тисячі медичних сестер, виявив, що жінки, які працюють в нічні зміни, мають більш високий ризик раку молочної залози [67]. Також встановлено, що рак товстої і прямої кишки зустрічаються частіше у робітників, які мають не менше трьох нічних змін на місяць впродовж п'ятнадцяти і більше років [33]. Підвищений ризик злоякісних лімфом виявлений серед ісландських стюардес, також відмічено збільшений ризик виникнення раку простати у скандинавських пілотів авіаліній залежно від кількості тривалих рейсів [14].

Встановлено, що порушення циркадних ритмів організму внаслідок впливу постійного світла мало стимулюючу дію на канцерогенез в печінці щурів [28]. Також спостерігали істотне збільшення кількості аденокарцином у висхідному і низхідному відділах товстої кишки у щурів, які перебували в умовах постійного освітлення, в порівнянні з щурами, які знаходилися в умовах природного світлового режиму [33].

Застосування епіфізарного гормону пригнічує канцерогенез у тварин як при звичайному світловому режимі, так і при постійному освітленні [69, 74]. На системному рівні мелатонін знижує продукцію гормонів, які сприяють старінню і раку, стимулює імунну систему, попереджає розвиток метаболічного синдрому

ПІДСУМОК

Таким чином, постійна зацікавленість дослідників упродовж останніх десятиліть до вивчення функціональної активності шишкоподібної залози пов'язана як з її участю у нервово-гуморальній регуляції, так і з регуляцією біологічних ритмів людини, що здійснюється епіфізом за рахунок синтезу гормону мелатоніну. Зміни його секреції, що виходять за межі фізіологічних коливань, здатні призвести до неузгодженості як власних біологічних ритмів організму між собою, так і ритмів організму з ритмами навколишнього

му [67]. Одночасно пригнічується продукція вільних радикалів кисню і активується антиоксидантний захист [28]. Мелатонін гальмує проліферативну активність клітин і підвищує рівень апоптозу в пухлинах, але зменшує його в нервовій системі, пригнічує активність теломерази [74]. На генетичному рівні він пригнічує дію мутагенів і кластогенів, а також експресію онкогенів [69].

Порушення добового ритму секреції мелатоніну призводять до змін у поведінкових реакціях і когнітивних функціях: дисфорії, дратівливості, розладів пам'яті і здатності концентрувати увагу, депресивних розладів, а також до виникнення різних психічних захворювань (наприклад, ендогенна депресія) [68]. Численними дослідженнями доведено, що мелатонін контролює біоелектричну активність мозку, впливаючи на розвиток епілептичних нападів [66]. Припускають, що момент статевого дозрівання α -ритмів, який співпадає з періодом статевого дозрівання людини, залежить від нейроендокринних впливів, які встановлюють психостатеву зрілість [3, 21, 55, 70]. Епіфіз регулює рівень цієї зрілості та загальне формування мозку. Призначення мелатоніну – блок α -ритмів. Таким чином, прогресуюче зниження синтезу мелатоніну в дитячому віці полегшує дозрівання α -ритму, особливо у період статевого дозрівання, коли кількість гормону в крові найбільш явно знижується [27].

середовища. Як внутрішній, так і зовнішній десинхронози можуть бути причинами різних патологічних станів і супроводжувати захворювання органів шлунковокишкового тракту, серцево-судинної, нервової, імунної та, особливо, репродуктивної систем. Означене і обумовлює подальшу необхідність проведення наукових досліджень, спрямованих на визначення факторів ризику виникнення порушень пов'язаних зі зміною режиму освітлення.

Література

- Abdo A.N., Rintisch C., Gabriel C.H., & Kramer A. (2022) Mutational scanning identified amino acids of the CLOCK exon 19-domain essential for circadian rhythms. *Acta Physiologica*, 234(4): e13794. <https://doi.org/10.1111/apha.13794>
- Acuna-Castroviejo Dario, Escames Germaine, Venega Carmen. (2014) Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cellular and Molecular life Sciences*.71(16): 2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
- Asher G., & Zhu B. (2022) Beyond circadian rhythms: Emerging roles of ultradian rhythms in control of liver functions. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.32580>
- Atanasova D., Lazarov N., Stoyanov D.S., Spassov R.H., Tonchev A.B., & Tchekalarova, J. (2021) Reduced neuroinflammation and enhanced neurogenesis following chronic agomelatine treatment in rats undergoing chronic constant light. *Neuropharmacology*, 197: 108706, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108706>.
- Barbacka-Surowiak G., Surowiak J., Stoklosowa S. (2003) The involvement of the suprachiasmatic nuclei in the regulation of estrous cycles in rodents. *Reproduct Biol*. 3: 99–129.
- Barrenetxe J., Delagrangue P., Martinez J.A. (2004) Physiological and metabolic functions of melatonin. *Physiol. Biochem*. 60(1): 61–72. <https://doi.org/10.1007/BF03168221>
- Belloch F.B., Beltrán E., Venzala E., Montalt-Tordera J., Diaz-Perdigón T., Cecon E., ... & Tordera R.M. (2021). Primary role for melatonin MT2 receptors in the regulation of anhedonia and circadian temperature rhythm. *European Neuropsychopharmacology*. 44: 51–65.
- Bulik R.E., Zamors'kij I.I., Pishak V.P. (2012) Uchast' peptidiv shishkopodibnoï zalozi u zabezpechenni funkciy fotoperiodichnosti sistemi golovno mozku ta nirok (oglyad literaturi ta vlasni doslidzhennya). *Bukovins'kij medichnij visnik*. 16(3(63))2: 67–71.
- Chellappa S. L. (2021). Individual differences in light sensitivity affect sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 44(2), zsa214. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa214>
- Cherkasov V.G., Bobrik I.I., Gumins'kij Yu.J., Koval'chuk O.I. (2010) Mizhnarodna anatomichna terminologiya (latins'ki, ukraïns'ki, rosij'ski ta anglijs'ki ekvivalenti). *Vinnicya: Nova Kniga*, 392 p.
- Chojnowska S., Ptaszyńska-Sarosiek I., Kępka A., Knaś, M., & Waszkiewicz N. (2021). Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *Journal of clinical medicine*. 10(3): 517.
- Claustrat B., Brun J., Chazot G. (2005) The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*. 9(1): 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.08.001>
- Dawson D., Van den Heuvel C. (1998) Integrating the actions of melatonin on human physiology. *Ann. Med.*30(1): 95–102. <https://doi.org/10.3109/07853899808999390>
- Di Trollo R., Di Lorenzo G., Fumo B., & Ascierio P. A. (2015). Cosmic radiation and cancer: is there a link? *Future Oncology*, 11(7): 1123–1135. <https://doi.org/10.2217/fon.15.29>
- Drogovoz S.M. (2014) Hronofarmakologiya naglyadno (Hronofarmakologiya v tablicah i risunkah): spravochnik – uchebnoe posobie. H: Titul, 128 p.
- Fagiani F., Di Marino D., Romagnoli A., Travelli C., Voltan D., Di Cesare Mannelli L., ... & Lanni C. (2022). Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1): 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>
- Gubin D.G. (2013) Molecular basis of circadian rhythms and principles of circadian disruption. *Uspekhi fiziol. nauk*.44(4): 65–87.
- Gulkov A.N., Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Albrandt K.F., Grakhova N.V., Maloman N.Y., Giryra O.Y., Son E.A., Shek L.I. (2014) Brain sand of pineal gland during ischemia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 10: 654–659.
- Guo J.H., Ma X.H., Ma H., Zhang Y., Tian Z.Q., Wang, X., & Shao Y.C. (2020). Circadian misalignment on submariners and other non-24-h environments—from research to application. *Military Medical Research*, 7(1): 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00268-2>
- Harper D.G., Stopa E.G., Kuo-Leblanc V. et al. (2008) Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain*.131(6): 1609–1617. <https://doi.org/10.1093/brain/awn049>
- Hoffmann J.C. (2003) Effect of photoperiods on estrous cycle length in the rat. *Endocrinology*. 83: 1355–1357. <https://doi.org/10.1210/endo-83-6-1355>
- Horman M.A, Skene D.J, Swaab D.F. (1995) Effect of photoperiod on the diurnal melatonin and 5-methoxytryptophol rhythms in the human pineal gland. *Brain Res*.671(2): 254–260. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01339-J](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01339-J)
- Hunter F.K., Butler T.D., & Gibbs J.E. (2022). Circadian rhythms in immunity and host-parasite interactions. *Parasite Immunology*, 44(3), e12904. <https://doi.org/10.1111/pim.12904>
- Jia Y., Lu Y., Wu K., Lin Q., Shen W., Zhu M., . & Chen J. (2013). Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer epidemiology*, 37(3): 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.01.005>
- Jorsa R., Olah A., Cornelissen G., et al. (2005) Circadian and extracircadian exploration during day–time hours of circulating corticosterone and other endocrine hormones. *Biomed Pharmacother*. 59(11): 109–116. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(05\)80018-6](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(05)80018-6)

26. Khan S., Duan P., Yao L., & Hou H. (2018). Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems. *International journal of genomics*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8576890>
27. Khavinson V.K., Kuznik B.I., & Ryzhak G.A. (2014). Peptide bioregulators: a new class of geroprotectors, Report 2. The results of clinical trials. *Advances in gerontology*, 4(4): 346-361. <https://doi.org/10.1134/S2079057014040122>
28. Khizhkin E.A., Ilyukha V.A., Vinogradova I.A., Antonova E.P., & Morozov A.V. (2018). Circadian Rhythms of Antioxidant Enzyme's Activity in Young and Adult Rats under Light Deprivation Conditions. *Advances in Gerontology*, 8(4): 328-338. <https://doi.org/10.1134/S2079057018040069>
29. Kiessling S., Sollars P.J., Pickar G.E. (2014) Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One*.9(3): 929-959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092959>
30. Kitkhuandee A., Sawanyawisuth K., Johns N.P. et al. (2014) Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction. *Stroke Cerebrovascular Diseases*.23(2):249-253. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.009>
31. Kolbabova T., Pascal Malkemper E., Bartos L. et al. (2015) Effect of exposure to extremely low frequency magnetic fields on melatonin levels in calves is seasonally dependent. *Scientific Reports*. 5: 14206 <https://doi.org/10.1038/srep14206>
32. Kononenko N.I., Honma S., Honma K. (2013) Fast synchronous oscillations of firing rate in cultured rat suprachiasmatic nucleus neurons: possible role in circadian synchronization in the intact nucleus. *Neurosci. Res*.75(3): 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.01.003>
33. Konstantinova M.V., Anisimov V.N., Tereshchenko L.V., & Latanov A.V. (2019). The Link between Visual Attention and the Subjective Perception of Time. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 49(9): 1145-1149. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00851-8>
34. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T., & Bubenik G.A. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology*, 58(6): 23-52.
35. Kus I., Sarsilmaz M. (2004) Light and electron microscopic examination of pineal gland in rats exposed to constant light and constant darkness. *Neuroendocrinology Letters*. 25(1): 102-108.
36. Kyba Christopher C.M. (2017) Artificially lit surface of Earth at night increasing in radiance and extent. *Science Advances*. The American Association for the Advancement of Science. 3(11) [online]. Available from: <https://www.unian.ua/science/2259321-na-zemli-zbilshilosya-svitlove-zabrudnennya-vcheni.html> [Accessed 18.05.2022]
37. Li D.P., Yang Q., Pan H.M., Pan H.L. (2008) Pre- and postsynaptic plasticity underlying augmented glutamatergic inputs to hypothalamic presympathetic neurons in spontaneously hypertensive rats. *J. Physiol*.586(6): 1637-1647. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.149732>
38. Li H., Kilgallen A.B., Münzel T., Wolf E., Lecour S., Schulz R., ... & Van Laake L.W. (2020). Influence of mental stress and environmental toxins on circadian clocks: Implications for redox regulation of the heart and cardioprotection. *British journal of pharmacology*, 177(23): 5393-5412. <https://doi.org/10.1111/bph.14949>
39. Lincoln G., Messenger S., Andersson H., Hazlerigg D. (2002) Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and paraventricular nucleus of the sheep: evidence of internal coincidence timer. *PNAS*. 99(21): 13890-13895.
40. Logvinov S.V., Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P. (2010) Morfologicheskie izmeneniya v epifize krysa pri dlitel'nom osveshchenii yarkim svetom. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*.(7): 97-99.
41. Lomakina Yu.V., Pishak V.P., Bulik R.E., Krivchanskaya M.I. (2011) Ul'tramikroskopichni zmini pineal'noi zalozi, shcho viklikani stresom za umov svitlovoi deprivacii. *Visnik LNU imeni Tarasa Shevchenka*.18(229): 115-120.
42. Macchi M.M., Bruce J.N. (2004) Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 25(3-4): 177-195. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>
43. Mahaveer S., Hemant R.J. (2014) Melatonin: functions and ligands. *Drug Discovery Today*.19(9): 1410-1418. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.04.014>
44. Mohandas R., Douma L.G., Scindia Y., & Gumz M.L. (2022). Circadian rhythms and renal pathophysiology. *Journal of Clinical Investigation*, 132(3), e148277.
45. Malikov A.V., Kovalchuk O.I., Bondarets D.V., Dzevulska I.V., Sergiienko V.R. (2014) Historical and morphofunctional aspects of studying the epiphysis. *Ukrains'kij naukovo-medichnij molodizhnij zhurnal*. 3(82): 16-19.
46. Mamotenko A.V. (2021) The Influence of Long-Term Change in the Light Regime on the Level of Sex Hormones in Rats' Blood. *Ukrains'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu: nauk.-prakt. zhurn. Mikolaiv: CHNU*.6(1(29)): 355-362. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.311>
47. Mamotenko A.V., Komisova T.Y. (2018) Research of Behavioral Responses of Female Rats Kept in Natural And Modified Lighting Conditions. *Ukrains'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu: nauk.-prakt. zhurn. Mikolaiv: CHNU*. 3(5(14)): 293-299. <https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.293>
48. Mamotenko A.V., Komisova T.E., Ionov I.A. (2021) Correction of disorders of the reproductive system of rats under changes in light regime. *Problems of endocrine pathology*. 2 (76): 78-85. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.2.11>

49. Miyasako Y., Umezaki Y., Tomioka K. (2007) Separate sets of cerebral clock neurons are responsible for light and temperature entrainment of *Drosophila* circadian locomotor rhythms. *J. Biol. Rhythms*. 22(2): 115–126. <https://doi.org/10.1177/0748730407299344>
50. Nassan M., & Videnovic A. (2022). Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, 18(1): 7-24. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00577-7>
51. Perreau-Lentz S., Kalsbeek A., Garidou M.L. et al. (2003) Suprachiasmatic control of melatonin in rats: Inhibitory and stimulatory mechanisms. *European Journal of Neuroscience*. (17): 221–228. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02442.x>
52. Petersen C.C., Cao F., Stinchcombe A.R., & Mistlberger R.E. (2022). Multiple entrained oscillator model of food anticipatory circadian rhythms. *Scientific Reports*, 12(1): 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13242-w>
53. Pevet P. (2000) Melatonin and biological rhythms. *Biol. Signals Recept.* 9(3–4): 203–212. <https://doi.org/10.1159/000014640>
54. Pevet P., Challet E., & Felder-Schmittbuhl M.P. (2021). Melatonin and the circadian system: Keys for health with a focus on sleep. *Handbook of Clinical Neurology*. 179: 331–343.
55. Pishak V.P., Bulyk C.E., Zamorsky I.I., Tkachuk S.S. (2012) Pineal gland: pathomorphology, pathological physiology, pharmacology. *Chernivtsi*, 264 p.
56. Pivina S.G., Rakickaya V.V., Smolenskij I.V. (2014) Модифікація експресії нежирогормонів в гіпоталамусі prenatal'но стресированих самців крис в моделі посттравматического стресового расстройства. *Zhurnal evolyucionnoj biokhīmii i fiziologii*. (4): 305–311.
57. Pshychenko V.V., Chernov V.S., Volobuev M.A. (2015) Structural-functional characteristics of the pineal gland in rats under conditions of chronic stress and day and night lightening. *Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya*. 14(1): 90–92. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.14.1.2015.21>
58. Pshychenko V.V., Volobuev M.A., Frenkel Y.D. (2011) Pineal gland functions in hyper- and hypomelatoninemiy from the perspective of cellular structures. *Visnik problem biologii i medicini*. 3,2(88): 157–161.
59. Reiter R.J., Rosales Corral S., Coto-Montes A. et al. (2011) The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption; the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *Journal Physiology and Pharmacology*. 62(3): 269–274.
60. Ruchin A.B. (2021). Effect of illumination on fish and amphibian: development, growth, physiological and biochemical processes. *Reviews in Aquaculture*, 13(1): 567-600. <https://doi.org/10.1111/raq.12487>
61. Rzepka-Migut B., & Paprocka J. (2020). Melatonin-measurement methods and the factors modifying the results. A systematic review of the literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6): 1916. <https://doi.org/10.3390/ijerph17061916>
62. Shilova A.V., Ananyeva N. I., Safonova N. Yu., Lukina L. V. (2022) Pineal gland: structural variants and their role in neurological and psychiatric disorders. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 16(1): 39–45. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.5>
63. Sopova I.Yu. (2017) Stan sistemi proteolizu v bazal'nih yadrah glavnoho mozku za gipofunkcii epifizu. *Klinichna ta eksperimental'na patologiya*. 16(3(61)): 54–56. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.3.61.2017.36>
64. Tan D.X., Xu B., Zhou X., & Reiter R.J. (2018). Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules*, 23(2): 301. <https://doi.org/10.3390/molecules23020301>
65. Timofij O.V. (2016) Patogenez porushen' gipotalamoepifizarnih vzajemovidnosin, indukovanih zminami fotoperiodu: dis. na zdobuttya nauk. stup. kand. med. nauk: 14.03.01. CHernivci, 198 p.
66. Vasileva Z. (2021). Melatonin and epilepsy. *Folia Medica*, 63, 827. <https://doi.org/10.3897/folmed.63.e58637>.
67. Vinogradova I.A., Matveeva Y.P., Zhukova O.V., Yunash V.D., & Anisimov V.N. (2021). Melatonin Prevents the Development of Age-Related Pathology in Male Rats during Accelerated Aging Caused by Impaired Photoperiodism. *Advances in Gerontology*. 11(1): 77–82.
68. Walker W.H., Walton J.C., DeVries A.C., & Nelson R.J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational psychiatry*, 10(1): 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
69. Wang Z., Liu Y., & Musa A.E. (2022). Regulation of Cell Death Mechanisms by Melatonin: Implications in Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 22(11): 2080-2090. <https://doi.org/10.2174/1871520621999211108090712>
70. Xia Y., Chen S., Zeng S., Zhao Y., Zhu C., Deng B., ... & Ren W. (2019). Melatonin in macrophage biology: Current understanding and future perspectives. *Journal of pineal research*. 66(2): e12547.
71. Zamorsky I.I., Pishak V.P. (2003) The functional organization of a photoperiodic brain system. *Uspekhi fiziol. nauk*. 34(4): 37–53
72. Zee P.C. (Ed.). (2019). *Circadian Rhythm Disorders, An Issue of Neurologic Clinics*. Elsevier Health Sciences, 631 p.
73. Zerbini G., Kantermann T., & Meroow M. (2020). Strategies to decrease social jetlag: reducing evening blue light advances sleep and melatonin. *European Journal of Neuroscience*. 51(12): 2355-2366. <https://doi.org/10.1111/ejn.14293>

74. Zhou L., Zhang Z., Nice E., Huang C., Zhang W., & Tang Y. (2022). Circadian rhythms and cancers: the intrinsic links and therapeutic potentials. *Journal of Hematology & Oncology*. 15(1): 1-31. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01238-y>
75. Zuev V.A., Trifonov N.I., Linkova N.S., Kvetnaia T.V. (2017) Melatonin as a molecular marker of age-related pathologies. *Advances in Gerontology*. 30(1): 62–69.

UDC 612:001.895]:591.044

THE INFLUENCE OF CHANGES IN THE LIGHTING REGIME ON THE MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY OF THE EPIPHYSIS AND THE FUNCTIONAL STATE OF THE ORGANISM

Mamotenko A.V., Komisova T.E.

Light is an important regulator of biological rhythms of the body in general and the endocrine system in particular. The existence of circadian and zircannual rhythms of organs and systems is a necessary condition for their normal functioning. The pineal gland is an organ capable of converting light signals into neurohumoral transmitters. It is a neuroendocrine structure of the brain that responds to environmental factors and converts them into hormonal signals, bringing the level of regulation of the functioning of many organs and systems in accordance with changes in light. This function of the pineal gland is realized through the hormone melatonin, which performs circadian control. Loss of the pineal gland's ability to synthesize biologically active substances leads to the development of hypopinealism, and, consequently, to a number of polyendocrinopathies. These diseases are associated primarily with the suppression of melatonin-producing function of the pineal gland and the leveling of the nocturnal peak of melatonin. Normally, the night peak of melatonin is synthesized only in the absence of light, lighting in the dark suppresses its secretion. It is proved that round-the-clock lighting for a long time causes changes in biochemical processes in pinealocytes, which is accompanied not only by impaired melatonin-forming function, but also pathological changes in the microstructure of the pineal gland.

In the modern scientific literature, the issue of dysfunction of the pineal gland on the background of desynchrony of circadian rhythms, which further leads to changes in hormonal activity of endocrine glands, but there is no consensus on the nature of these changes. Based on the urgency of the problem of light pollution, a review of modern scientific publications on this topic. The review thoroughly highlights the impact of changes in the lighting regime, both on the pineal gland itself and on the regulation of body functions as a whole.

Key words: *circadian rhythms, light desynchronous, pineal gland, hypopinealism, hypomelatoninemia*