



**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПИНЕАЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, рецензент НП СибАК,
РФ, г. Тверь*

E-mail: patowolf@yandex.ru

**THE FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE PINEALE GLAND
AT THE ANTIPSYCHOTIC THERAPY**

Volkov Vladimir

candidate of medical sciences,

Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"

Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

Морфофункциональные сдвиги в ткани шишковидной железы при антипсихотической терапии сходны с возрастными изменениями и отражают снижение уровня функциональной активности эпифиза, имеющее серьёзное негативное значение для жизнедеятельности и адаптационных возможностей целостного организма.

ABSTRACT

Morphofunctional shifts in the tissue of a pineal gland at antipsychotic therapy are similar to age changes and reflect decrease in level of functional activity of epiphysis having serious negative value for a live activity and adaptation opportunities of a complete organism.

Ключевые слова: антипсихотики; побочное действие; эпифиз; морфологические изменения.

Keywords: antipsychotics; said effect; epiphysis; morphological changes.

Эпифиз занимает одно из центральных мест в эндокринной регуляции жизнедеятельности организма [20, 23, 25, 31, 50].

Основной гормон, синтезируемый эпифизом, — мелатонин [4, 12, 23, 35, 51], особенностью продукции которого является выраженная суточная цикличность с пиками в ночное время [4, 19, 23, 35, 38, 40, 50]. Он обладает чрезвычайно широким спектром биологических свойств, позволяющим ему принимать активное участие в тонкой регуляции практически всех видов обменных процессов [23, 31, 50].

Мелатонину присуща достаточно выраженная иммуномодулирующая, антиоксидантная, онкостатическая, антиапоптотическая, анксиолитическая, антидепрессивная, геропротекторная, адаптогенная активность [2, 3, 4, 11—13, 23, 24, 28, 31, 32, 34, 38, 39, 43, 44, 46—48, 50].

Мелатонин является одним из главных модуляторов эндогенных биоритмов в организме и обеспечивает их адекватную адаптацию к постоянно меняющимся условиям внешней среды [2, 4, 13, 23, 38]. Этот гормон играет ведущую роль в осуществлении приспособительных реакций организма, вовлекаясь в формирование множественных адаптационных ответов на стрессорное воздействие [5, 13, 18, 20, 21, 25, 28, 30—33, 38, 42, 50]. В частности, что особенно важно в плане тематики данного исследования, мелатонин позволяет противостоять воздействию агрессивных экзогенных влияний агентов химической природы, в том числе побочному действию лекарственных препаратов [41, 49]. Например, это касается таких психотропных средств, как опиаты и антидепрессанты [41, 52, 53]. Однако сведений о морфофункциональном состоянии эпифиза при антипсихотической терапии в доступной литературе нет. Этот вопрос остаётся, выражаясь фигурально, «сплошным белым пятном на карте патологии pineальной железы». Вместе с тем, как считает И.А. Новикова (2001) [25], «очевидна необходимость конкретизации механизмов влияния отдельных физиологически

активных веществ на секреторные процессы в клетках эпифиза». К числу таких соединений вполне можно причислить и антипсихотики.

Наряду с этим также требует своего разрешения проблема разработки надёжных и объективных методов морфологической верификации функциональной гормонпродуцирующей способности эпифиза, как в онтогенетическом аспекте, так и в условиях патологии. Это в полной мере относится к использованию для подобных целей морфометрического метода исследования.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что морфометрия, применённая на разных структурных уровнях морфологической организации организма, позволяет объективизировать полученные результаты [1, 16] и отвечает требованиям современной доказательной медицины [14, 17].

Как бы то ни было, относительно эпифиза считается, что пока нет морфологических критериев для оценки его функциональной активности [31]. Однако фрагментарные сведения, отрывочно освещающие означенную проблему на светооптическом уровне исследования, в литературе всё же встречаются. Так, некоторые авторы [21, 22, 27, 42, 54] указывают на высокую информативность при оценке степени интенсивности функционирования шишковидной железы такого показателя, как размер ядер пинеалócитов. Другие исследователи [6, 20, 21, 25] придают известное значение общему количеству и соотношению пулов светлых и тёмных пинеальных клеток. Причём первые рассматриваются как наиболее функционально активные клеточные элементы [20, 25, 32, 45].

Наконец, определённую информацию можно получить при изучении характера роста соединительнотканной стромы шишковидной железы, который имеет свои особенности в различные, отличающиеся разным уровнем функционирования, возрастные периоды и определяет тип её гистологического строения [24, 26, 36].

Следует заметить, что существуют и другие способы изучения функциональной морфологии эпифиза, в частности гистохимический. Однако

многие изложенные факты установлены с помощью описательного метода без определения точных количественных показателей, объективно и достоверно характеризующих морфофункциональный статус эпифиза.

С целью хотя бы частично восполнить существующий пробел, касающийся как состояния эпифиза при антипсихотической терапии, так и использования для этого морфометрического метода, предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

Изучены эпифизы 59 больных в возрасте от 18 до 76 лет (мужчин — 29, женщин — 30), получавших при жизни на протяжении разного времени различные антипсихотические препараты в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности нейролептической терапии материал разделён на 5 групп (II—VI): II гр. — продолжительность лечения до 1 года (12 человек); III гр. — приём препаратов от 1 года до 5 лет (12); IV гр. — срок терапии в течение 6—10 лет (10); V гр. — лечение антипсихотиками от 11 до 15 лет (13); VI гр. — приём нейролептических препаратов свыше 15 лет (12 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 48 больных в возрасте от 17 до 72 лет (мужчин — 25, женщин — 23), умерших в общесоматическом стационаре, которые были предметом одного из предыдущих исследований [8], обобщённые данные которого, стандартизованные по возрасту, приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп умерли от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдали нарушениями обмена и эндокринной патологией, что верифицировано на аутопсии.

Парафиновые срезы пинеальной железы окрашивались гематоксилином и эозином. В работе использован морфометрический метод исследования, который, как уже отмечалось, позволяет объективизировать полученные результаты [1, 16] и отвечает требованиям современной доказательной медицины [14, 17].

В каждой из групп наблюдений устанавливалась частота (в процентах) того или иного типа гистологического строения пинеальной железы.

Методом точечного счёта [1, 16] определялись относительный объём стромы (V_c) и мозгового песка ($V_{мп}$), выраженные в процентах. В 10 полях зрения микроскопа при увеличении $\times 400$ подсчитывалось число светлых и тёмных пинеалочитов, обозначаемое как плотность (V) указанных клеточных элементов.

В соответствии с представлениями, что уровень секреторной активности гормонпродуцирующих клеток, в частности эпифиза, прямо ассоциируется с размером их ядер [21, 22, 27, 37, 42, 54], определялся средний диаметр кариона (СДК) каждого типа пинеалочитов путём измерения наибольшего (a) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [55]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab}.$$

В качестве интегрального показателя уровня функционирования пинеальных клеток вычислялся индекс функциональной активности (ИФА) по формуле, хорошо зарекомендовавшей себя при подобных исследованиях [7—10]:

$$\text{ИФА} = \frac{V \cdot \text{СДК}}{20}.$$

Подсчитывался также предлагаемый нами [10] эндокриноцитарный индекс (ЭЦИ), представляющий собой отношение плотности (V) светлых пинеалочитов к плотности тёмных.

Полученные количественные результаты обработаны статистически с помощью методов непараметрической статистики, отличающихся достаточной мощностью, простотой, надёжностью и высокой информативностью [15, 29].

Результаты и обсуждение

Антипсихотическая терапия различной длительности накладывает заметный отпечаток на морфофункциональное состояние пинеальной железы, касающийся как её паренхиматозного, так и стромального компонента (табл.).

Со стороны последнего наблюдается значительное увеличение его объёма, нарастающее по мере удлинения срока лечения. Уже после 5 лет приёма нейролептических препаратов (группы IV—VI) V_c эпифиза статистически значимо превышает УН и аналогичный показатель в группах II и III. При последующем употреблении антипсихотических средств склеротический процесс неуклонно нарастает, приводя, например, к тому, что V_c в группе VI оказывается в 2 раза больше УН.

Аналогичную направленность демонстрируют и величины, характеризующие количество кальциевых конкреций (мозгового песка) в пинеальной ткани. Уже после 1 года нейролептической терапии (группа III) $V_{мп}$ достоверно выше УН, а на поздних этапах лечения (группа VI) превышает её в 2,3 раза.

Выраженный метаморфоз стромы эпифиза, обусловленный побочным действием нейролептиков, приводит к изменению гистологической структуры этой эндокринной железы. В нашем материале обнаруживались трабекулярный и альвеолярный типы строения, в норме характерные для лиц среднего и пожилого возраста соответственно [24, 26, 36]. По мере же удлинения срока приёма антипсихотиков трабекулярный тип строения скачкообразно сменяется альвеолярным, причём независимо от возраста пациентов. Эти подвижки становятся статистически значимыми уже после 1 года психотропной терапии (группа III) и быстро прогрессируют в дальнейшем.

По поводу морфофункционального состояния паренхиматозного компонента ткани шишковидной железы при антипсихотическом лечении можно сказать следующее.

Плотность (V) светлых пинеалоцитов, как считается, наиболее функционально активных клеточных элементов эпифиза [20, 25, 32, 45],

длительное время (группы II—IV) остаётся на относительно стабильном уровне.

Таблица 1.

Параметры микроструктуры эпифиза при антипсихотической терапии

Группа	V _c	V _{мп}	Светлые пинаелоциты			Тёмные пинаелоциты			Тип строения		ЭЦИ
			V	СДК	ИФА	V	СДК	ИФА	Тр	Ал	
I	13,05	8,11	24,72	7,26	10,57	15,52	7,21	5,59	63	37	2,22
II	12,87	9,16	25,91	7,24	9,38	15,88	7,21	5,72	60	40	1,63
III	15,36	14,17***	26,16	7,24	9,47	16,67***	7,22	6,02***	48***	52***	1,57
IV	19,11* ** ***	15,28* **	24,18	7,21	8,72*	10,34* ** ***	7,19	3,72*** ***	11*** ***	89*** ***	2,34
V	24,16*** *** #	16,74*** ***	21,43*** *** #	7,12*** *** #	7,63*** *** #	7,51*** *** #	7,10*** *** #	2,67*** *** #	0*** *** #	100*** *** #	3,37*** *** #
VI	26,71*** *** ###	18,81*** *** ###	20,13*** *** ###	7,09*** *** #	7,14*** *** #	5,11*** *** ###	7,04*** *** ###	1,80*** *** ###	0*** *** ###	100*** *** ###	4,88*** *** ###

Примечание: Тр — трабекулярный тип строения.

Ал — альвеолярный тип строения.

** — статистически значимые различия с гр. I.*

*** — статистически значимые различия с гр. II.*

**** — статистически значимые различия с гр. III.*

— статистически значимые различия с гр. IV.

— статистически значимые различия с гр. V.

Лишь после 10-летнего срока приёма нейролептиков (группы V и VI) наблюдается его резкое падение. При этом величины этого показателя в указанных группах наблюдений значимо отличаются не только от таковых при УН и во всех предыдущих группах, но и между собой.

Похожую динамику показывают и значения V тёмных пинеалоцитов. Однако их существенное снижение отмечается значительно раньше, уже после 5 лет терапии (группы IV—VI).

СДК обоих полюсов пинеалоцитов в первые 10 лет применения антипсихотиков (группы II—IV) практически не меняются. Только при более длительном психотропном лечении (группы V и VI) указанный показатель статистически значимо уменьшается.

Описанные изменения V и СДК пинеалоцитов отражают уровень их функциональной активности, который характеризуется соответствующими значениями ИФА. Так, ИФА пула светлых пинеальных клеток уже после 5 лет приёма нейролептиков (группа IV) существенно ниже УН. В последующем (группы V и VI) снижение значения этого индекса ещё более выражено, а величины ИФА статистически значимо отличаются от таковых во всех предыдущих группах наблюдений.

ИФА пула тёмных пинеалоцитов стремительно падает также после 5 лет терапии (группы IV—VI) и при длительном лечении (группа VI) оказывается в 3,1 раза ниже УН.

Таким образом, проведённое исследование показывает, что лекарственно обусловленные изменения стромального компонента эпифизарной ткани наступают примерно после 5-летнего срока антипсихотической терапии. В этот же период наблюдаются и морфологические сдвиги в состоянии части паренхиматозных элементов, а именно: резкое снижение количества тёмных пинеалоцитов. Вероятно, это связано с переходом определённого числа менее активных («резервных») тёмных клеток в более активную форму — светлые пинеалоциты [25]. При этом плотность последних в ткани эпифиза длительное

время остаётся относительно стабильной, что позволяет довольно долго поддерживать необходимый уровень функциональной деятельности органа.

Лишь при длительных сроках приёма антипсихотических средств (свыше 10 лет) ресурс количества тёмных пинеалочитов истощается, что ведёт к нарастающему понижению числа светлых клеток, существенно отражающемуся на интенсивности функционирования пинеальной железы.

Высказанное соображение подкрепляет неуклонное нарастание величин **ЭЦИ**, достигающее статистической значимости после 10 лет психотропной терапии (группы V и VI).

В эти же сроки наблюдается не только описанная гипоплазия обоих пулов пинеалочитов, но и определённая гипотрофия составляющих их клеточных элементов, что документируется статистически значимым уменьшением величин **СДК**.

Суммарный эффект выявленных процессов, отражённый динамикой значений **ИФА**, приводит к выраженному снижению уровня функциональной активности эпифиза, развивающемуся в ходе нейролептического лечения.

Обнаруженные морфофункциональные сдвиги в ткани шишковидной железы, связанные с приёмом антипсихотических препаратов, сходны с возрастными изменениями органа [8] и имеют с ними одинаковую направленность. Однако развитие лекарственно обусловленных повреждений эпифизарной ткани наступают значительно раньше вне зависимости от возраста пациентов.

Заключение

Выявленные в ходе проведённого исследования патологические изменения гисто- и цитологической структуры эпифиза, развивающиеся в процессе нейролептической терапии, служат материальной основой нарушения его эндокринной функции, что имеет серьёзное негативное значение для жизнедеятельности и адаптационных возможностей целостного организма, подвергающегося хроническому воздействию такого мощного экзогенного повреждающего фактора, каким являются антипсихотические препараты.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. — 240 с.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, — 2008. — Т. 1. — 481 с.
3. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Усп. физиол. наук. — 2008. — Т. 39, — № 4. — С. 40—65.
4. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности // РМЖ. — 2005. — № 26 / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.rmj.ru/articles_4010.htm (дата обращения: 16.05.2014).
5. Арушанян Э.Б. Эпифизарный мелатонин как антистрессорный агент // Экспер. клин. фармакол. — 1997. — Т. 60, — № 6. — С. 71—77.
6. Витер В.И., Степанян Ю.С. Функциональная морфология эпифиза при смерти от общего переохлаждения организма // Пробл. эксперт. мед. — 2005. — Т. 5, — № 20-4. — С. 16—18.
7. Волков В.П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 4 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 86—96.
8. Волков В.П. Возрастная функциональная морфология пинеальной железы // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXIV междунар. науч.-практ. конф. № 8 (34). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 15—28.
9. Волков В.П. Функциональная морфология парашитовидных желёз человека в возрастном аспекте // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 6 (32). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 6—16.

10. Волков В.П. Функциональная морфология С-клеток щитовидной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIV междунар. науч.-практ. конф. № 6 (31). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 78—90.
11. Волошанова М.А. Морфофункциональное состояние эпифиза у ремонтных свинок в период становления половой функции: Дис. ... канд. биол. наук. Курск, 2009. — 156 с.
12. Гафарова Е.А. Роль шишковидной железы и ее гормона мелатонина в репродуктивной функции женщины // Практ. мед. — 2011. — № 06. Акушерство. Гинекология. 2011. 15 ноября / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://pmarchive.ru/> (дата обращения: 12.06.2014).
13. Герасимова С.В. Роль эпифиза в структурно-временной организации трахеобронхиальных лимфатических узлов белых крыс: Автореф. дис. ... канд биол. наук. Ульяновск, 2004. — 24 с.
14. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
15. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. изд. 2-е. Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
16. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
17. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
18. Коваленко Р.И. Нейроэндокринные «органы» головного мозга. Эпифиз // Нейроэндокринология / под ред. А.Л. Поленова. СПб: РАН, — 1993. — Ч. 1, — Кн. 2. — С. 300—324.
19. Ковальзон В.М. 2009. 6 октября / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.medport.info/index.php?option=com_content&view=article&id=648:2009-10-06-15-02-13&catid=73:2009-10-03-10-57-34&Itemid=59 (дата обращения: 16.05.2014).

20. Куземцева Л.В. Морфология шишковидной железы у свиней в онтогенезе и при поствакцинальном стрессе: Автореф. дис. ... канд вет. наук. Ижевск, 2004. — 23 с.
21. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Морфология эпифиза при воздействии света и радиации в эксперименте // Бюл. сиб. мед. — 2003. — № 3. — С. 36—43.
22. Медведев Ю.А. К гистофизиологии эпифиза при кислородном голодании (кариометрическое исследование) // Сб. науч. тр. Лен. ГИДУВа. Л., — 1970. — Вып. 100. — С. 175—182.
23. Мелатонин в норме и патологии / под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 2003. — 186 с.
24. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения / Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. [и др.] // Усп. геронтол. — 2009. — Т. 22, — № 1. — С. 24—36.
25. Новикова И.А. Особенности структурно-функциональной организации эпифиза крыс в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2001. — 17 с.
26. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006. — 384 с.
27. Петров С.В. Функциональная морфология эпифиза при раках: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1984. — 17 с.
28. Розум В.М. Эпифиз (шишковидное тело) и АПУД-система // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1990. — Т. 110, — № 11. — С. 545—548.
29. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. — 420 с.
30. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1982. — 210 с.
31. Строение и функции третьего глаза. 2013. 16 марта / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://planetatain.ru/blog/.../2013-03-16-2878> (дата обращения: 16.05.2014).

32. Структура пинеалоцитов крысы при стрессе и после унилатеральных интраназальных введений окситоцина / Коваленко Р.И., Сибаров Д.А., Павленко И.Н. [и др.] // Рос. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, — № 8. — С. 87—93.
33. Фокин Е.И. Морфология шишковидной железы человека в позднем постнатальном онтогенезе, при болезни Альцгеймера и шизофрении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. — 42 с.
34. Хавинсон В.Х. Итоги изучения и применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // Матер. междунар. симпозиума «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма» (Санкт-Петербург, 25—27 ноября 1996 г.). СПб.: Наука, 1996. — С. 84.
35. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. Старение эпифиза // Усп. геронтол. — 2002. — Т. 3, — № 9. — С. 259.
36. Хавинсон В.Х., Линкова Н.С. Морфофункциональные и молекулярные основы старения пинеальной железы // Физиол. человека. — 2012. — Т. 38, — № 1. — С. 119—127.
37. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
38. Эпифиз, его гормональные функции / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.it-med.ru/library/ie/epiphysis.htm> (дата обращения: 16.05.2014).
39. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J.M. Guerrero, P.J. Lardone [et al.] // Endocrine. — 2005. — V. 27, — № 2. — P. 189—200.
40. Dawson D., van den Heuvel C.J. Integrating the actions of melatonin on human physiology // Ann. Med. — 1998. — V. 30. — P. 95—102.
41. Epiphysis cerebri / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.reference.com/browse/epiphysis+cerebri> (дата обращения: 18.05.2014).

42. Karasek M., Reiter R. Morphofunctional aspects of the mammalian pineal gland // *Microsc. Res. Techn.* — 1992. — V. 21, — № 2. — P. 136—157.
43. Manda K., Bhatia A.L. Melatonin-induced reduction in age-related accumulation of oxidative damage in mice // *Biogerontol.* — 2003. — V. 4, — № 3. — P. 133—139.
44. Melatonin prevents apoptosis induced by UV-B treatment in U937 cell line / F. Luchetti, B. Canonico, R. Curci [et al.] // *J. Pineal Res.* — 2006. — V. 40, — № 2. — P. 158—167.
45. Milin J.R. Peptidergic activity of the pineal gland in stress // *Hormonally active brain peptides*. N.Y.: Plenum Press, 1981. — P. 467—470.
46. Pierpaoli W., Bulian D. The pineal aging and death program. I. Grafting of old pineals in young mice accelerates their aging // *J. Anti-Aging Med.* — 2001. — V. 4, — № 1. — P. 31—37.
47. Pierpaoli W., Regelson W. The pineal control of aging. The effect of melatonin and pineal grafting on aging mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — V. 91. — P. 787—791.
48. Pierpaoli W., Yi C. The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. I. Thymus-mediated, immunoreconstituting and antiviral activity of thyrotropin-releasing hormone // *J. Neuroimmunol.* — 1990. — V. 27, — № 2—3. — P. 99—109.
49. Pineal gland / [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Pineal_gland (дата обращения: 06.06.2014).
50. Structure and function of the epiphysis cerebri. V. 10 (Progress in brain research) / J. Ariens Kappers (ed.). Amsterdam: Elsevier Science, 2011. — 710 p.
51. The aged pineal gland: reduction in pinealocyte number and adrenergic innervation in male rats / S. Reuss, C. Spies, H. Schroder [et al.] // *Exp. Gerontol.* — 1990. — V. 25. — P. 183—188.

52. The pineal gland is critical for circadian period expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice / T. Uz, M. Akhisaroglu, R. Ahmed [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — V. 12. — P. 2117—2123.
53. The pineal gland and anxiogenic-like action of fluoxetine in mice / T. Uz, N. Dimitrijevic, M. Akhisaroglu [et al.] // *Neuroreport*. — 2004. — V. 15, — № 4. — P. 691—694.
54. Vollrath L. The pineal organ. München: Springer, 1981. — 79 p.
55. Williams M.A. Quantitative methods in biology // *Practical methods in electron microscopy* / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.