

## СИСТЕМНІ МЕХАНІЗМИ ФОТОРЕГУЛЯЦІЇ ОСЦИЛЯТОРНИХ МЕРЕЖ КЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський, Л. Ю. Бабінцева

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

Дослідження присвячено розумінню фізіологічного походження осциляції та функціональної ролі таких коливань. Відповідно за мету дослідження визначено концептуалізацію ролі коливальних сигналів у різних частотних діапазонах станів мережі. Відмічено, що циркадний годинник є біологічним осцилятором, що присутній у всіх фоточутливих видах істот. Він здатний здійснювати 24-годинний цикл транскрипції ферментів метаболізму світло-темнової періодичності; залишається невирішеним головне питання: яким чином центральні циркадні програми транскрипції ферментів метаболізму інтегровано у фізіологічні відповіді окремих нейронів і як ансамблі периферичних циркадних осциляторів вирівнюють часові гармоніки взаємодії організму з навколишнім середовищем; положення регульованих світлом мережових нейронних осциляторів у контурі SCN і пов'язаний із ним баланс синаптичного входу можуть змінювати мембранний потенціал, рівень  $Ca^{2+}$  і цАМФ або інші сигнали, визначаючи тим самим регіон-специфічні варіанти «ритмічних» фенотипів, що спостерігаються в природних (in vitro) умовах; накопичені знання про тонкі механізми, за допомогою яких SCN та інші відділи мозку адаптуються до фотоперіодичних сезонних змін, залишаються неповними. Поряд із традиційними формами нейропластичності (формування нових міжнейронних зв'язків, зміна синаптичної стабільності та кількості синапсів) великого значення набувають механізми фазових нейромедіаторних перемикачів між циркадними клітинними осциляторами в SCN і в інших областях (гіпоталамус, гіпокамп) мозку. Отже, подальші дослідження можуть розкрити особливості того, як взаємодія цих форм пластичності нейронів (опосередкована сезонними змінами) бере участь у поведінкових і фізіологічних реакціях фоторегуляції осциляторних мереж, оптимізуючи розвиток програм хронотерапії — як структурного елемента системної біомедицини.

**Ключові слова:** осциляторні мережі клітинного метаболізму, шипова нейронна мережа, концептуалізація, циркадний годинник супрахіазматичних ядер, екстраретинальна фоторецепція.

## SYSTEM MECHANISMS OF PHOTOGRAPHY OF OSCILLATORY NETWORKS OF CELLULAR METABOLISM AND HUMAN HEALTH

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi, L. Yu. Babintseva

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

**Background.** The study is devoted to understanding the physiological origin of oscillation and the functional role of such oscillations. The purpose of the study was to conceptualize the role of oscillatory signals in different frequency bands by network states.

**Materials and methods. Results.** The circadian clock is a biological oscillator that is present in all photosensitive species. It is able to carry out a 24-hour transcription cycle of light-dark metabolism enzymes. The main question remains: how the central circadian transcription programs of metabolism enzymes are integrated into the physiological responses of individual neurons and how the peripheral circadian oscillator ensembles align the temporal harmonics of the organism's interaction with the environment. The position of the light-regulated network neural oscillators in the SCN circuit and the associated balance of synaptic input may alter membrane potential,  $Ca^{2+}$  level, and cAMP or other signals, thereby determining region-specific variants of «rhythmic» phenotypes observed in natural (in vitro) conditions. The accumulated knowledge of the subtle mechanisms by which SCNs and other parts of the brain adapt to photoperiodic seasonal changes remains incomplete. Along with traditional forms of neuroplasticity (formation of new interneuronal connections, change of synaptic stability and number of synapses), mechanisms of phase neurotransmitter switching between circadian cell oscillators in SCN and in other areas (hypothalamus, hippocampus, 101 hippocampus) are of great importance.

**Conclusions.** Further research may reveal features of how the interaction of these forms of neuronal plasticity (mediated by seasonal changes) participates in the behavioral and physiological responses of oscillatory network photoregulation, optimizing the development of chronotherapy programs as a structural element of systemic biomedicine.

**Key words:** oscillatory networks of cellular metabolism, the spiking neural network, conceptualization, circadian clock of suprachiasmatic nuclei, extraretinal photoreception.

## СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОТОРЕГУЛЯЦИИ ОСЦИЛЯТОРНЫХ СЕТЕЙ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

О. П. Минцер, В. Н. Залесский, Л. Ю. Бабинцева

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

Исследование посвящено пониманию физиологического происхождения осцилляции и функциональной роли таких колебаний. Соответственно цель исследования определена как концептуализация роли колебательных сигналов в различных частотных диапазонах состояний сети. Отмечено, что циркадные часы являются биологическим осциллятором, который присутствует во всех фоточувствительных видах существ. Он способен осуществлять 24-часовой цикл транскрипции ферментов метаболизма светло-темновой периодичности. Остается нерешенным главный вопрос: каким образом центральные циркадные программы транскрипции ферментов метаболизма интегрировано в физиологические ответы отдельных нейронов и как ансамбли периферических циркадных осцилляторов выравнивают временные гармонии взаимодействия организма с окружающей средой. Положения регулируемых светом сетевых нейронных осцилляторов в контуре SCN и связанный с ним баланс синаптического входа могут изменять мембранный потенциал, уровень  $Ca^{2+}$  и цАМФ или другие сигналы, определяя тем самым регион-специфические варианты «ритмических» фенотипов, наблюдаемых в естественных (*in vitro*) условиях. Накопленные знания о тонких механизмах, с помощью которых SCN и другие отделы мозга адаптируются к фотопериодическим сезонным изменениям, остаются неполными. Наряду с традиционными формами нейропластичности (формирование новых межнейронных связей, изменение синаптической стабильности и количества синапсов) большое значение приобретают механизмы фазовых нейромедиаторных переключений между циркадными клеточными осцилляторами в SCN и в других областях (гипоталамус, гиппокамп) мозга. Итак, дальнейшие исследования могут раскрыть особенности того, как взаимодействие этих форм пластичности нейронов (опосредованное сезонными изменениями) участвует в поведенческих и физиологических реакциях фоторегуляции осцилляторных сетей, оптимизируя развитие программ хронотерапии — как структурного элемента системной биомедицины.

**Ключевые слова:** осцилляторные сети клеточного метаболизма, шиповая нейронная сеть, концептуализация, циркадные часы супрахиазматических ядер, экстраретинальная фоторецепция.

**Вступ.** Осциляції повсюдно поширені в нейронних системах і охоплюють великі часові діапазони [120]. Розуміння фізіологічного походження та функціональної ролі таких коливань є областю активних досліджень.

Особливий інтерес до подібного роду досліджень полягає ще й в можливості комп'ютерного моделювання для пояснення яким чином інформація кодується та декодується серією послідовностей імпульсів, тобто потенціалів дії. Власне кажучи, фундаментальне питання нейробиології пов'язано з визначенням, чи спілкуються нейрони за допомогою темпорального або тимчасового коду [121]. Темпоральне кодування передбачає, що один колючий нейрон може замінити сотні прихованих одиниць у сигмоїдальній нейронній мережі [120].

Щільна мережа нейронів, з'єднаних синапсами на нейроморфном чипі, називається «шипова нейронна мережа» (Spiking Neural Network — SNN). Нейрони взаємодіють один з одним, передаючи імпульси через синапси. Величезна увага приділяється моделюванню та наступному програмному забезпеченню для оцінювання продуктивності або вирішення проблем розпізнавання образів та інших прикладних завдань машинного навчання. Шипова нейронна мережа враховує тимчасову інформацію. Ідея полягає в тому, що не всі нейрони активуються на кожній ітерації поширення (як це має місце в типовій багатопшаровій мережі перцептронів), а тільки тоді, коли мембранний потенціал мережі досягає певного значення. При активації нейрон виробляє сигнал, що передається на пов'язані нейрони, підвищуючи або знижуючи їх мембранний потенціал.

У шиповій нейронній мережі поточний стан нейрона визначається як його рівень активації (у процедурах моделювання як диференціальне рівняння). Вхідний імпульс змушує значення поточного стану збільшуватися протягом певного періоду часу, а потім поступово зменшуватися. Побудовано схеми кодування для інтерпретації цих вихідних імпульсних послідовностей у вигляді чисел, що враховують як частоту імпульсів, так і інтервал проходження імпульсів. Можна точно побудувати нейромережеву модель, засновану на часі генерації імпульсів. У цій новій нейронній мережі застосовується спайкове кодування. Використовуючи точний час виникнення імпульсу, нейронна мережа може використовувати більше інформації та запропонувати більш сильну обчислювальну потужність. Часто розглядаються також імпульсно-пов'язані нейронні мережі (Pulse-coupled networks or pulse-coupled neural network

— PCNN), що є нейронними моделями, запропонованими шляхом моделювання та розробленими для високопродуктивного оброблення зображень. PCNN часто плутають з SNN, але, взагалі, PCNN можна розглядати як свого роду SNN. Підхід SNN використовує бінарний вихід (сигнал/відсутність сигналу) замість безперервного традиційного виходу.

**Мета роботи:** концептуалізація ролі коливальних сигналів у різних частотних діапазонах станів мережі.

**Результати та їх обговорення.** У людини, як і в усіх ссавців добова поведінка розділена на дві фази: активності (неспання) та спокою (сну), що в значній мірі відрізняються одна від одної своїми метаболічними особливостями. Циркадний годинник еволюціонує як автономна система хронометражу, що синхронізує поведінкові реакції зі світлим періодом дня та підтримує функції організму шляхом просування і координування необхідних програм клітинного метаболізму. Ключовим компонентом цієї синхронізації є циркадний годинник супрахіазматичних ядер (лат. — nucleus suprachiasmaticus — SCN) гіпоталамуса, що реагують на сигнали світла та темряви з навколишнього середовища, які надходять на сітчасту оболонку ока. Існують численні системні та молекулярні механізми, що пов'язують центральні циркадні годинники та периферичні циркадні осцилятори окремих груп клітин мозку та інших тканин із метаболізмом на різних рівнях організації (від клітинних органел до системного рівня всього організму) [95].

Сезонні зміни в умовах різного світлового навантаження роблять глибокий вплив на поведінкові та фізіологічні функції багатьох видів тварин, а також на настрої і когнітивні функції людини. Практично всі клітини живих організмів мають годинниковий механізм, заснований на функціонуванні взаємопов'язаних транскрипційних і посттрансляційних петель зворотного зв'язку [52]. Циркадна система хронометражу у ссавців являє собою ієрархічну мультиосциляторну мережу, в якій в якості центрального водія ритму виступає супрахіазматичне ядро гіпоталамуса [47].

Функціонування SCN синхронізовано з щоденними світло-темновими циклами та координує ритмічну активність і поведінку. Синхронізація роботи SCN на рівні організму є ключовою характеристикою системи циркадних годин. Зокрема, міжклітинні зв'язки SCN синхронізують нейронні осцилятори та забезпечують робастність до впливів факторів навколишнього середовища. Ці локальні ендогенні осцилятори налаштовані

один на одного і, на сонячний час, нейроендогенні та метаболічні сигнали, що залежать від SCN. Відкриття цих місцевих циркадних годин сприяє оптимізації встановлених моделей циркадної біології та представляє нові можливості для терапевтичного впливу в умовах, коли порушення експресії циркадних генів є важливою причиною захворювань [1, 2, 72].

Супрахіазматичне ядро, що генерує циркадні (~24 год) ритми у ссавців складається з декількох тисяч нейронів. Кожен нейрон містить генераторну мережу, що генерує молекулярні коливання, а окремі нейронні коливання синхронізуються міжклітинними сполуками, ймовірно нейромедіаторним пулом. Цей базовий механізм у даний час прийнятий і використовується в математичному моделюванні ритмічності нейронів SCN.

Проте, нейрони SCN не завжди ритмічні: для підтримки їхніх коливань потрібна достатня деполяризація мембрани, оптимальні рівні цитоплазматичного кальцію та цАМФ. Мережа нейронів підвищує стійкість клітинних осциляторів до генетичних і епігенетичних впливів зовнішньосередовищних сигналів. Вхідний світловий сигнал у структури SCN змінює з'єднання та фазовий розподіл різних компонентів клітинних осциляторів, а також структурно-функціональні характеристики сигнальної трансдукції мережевих нейронів.

**Екстраретинальна фоторецепція.** Світлозалежні ритмічні процеси охоплюють широкий спектр реакцій від гормональної секреції та активності опорно-рухової системи до нейроендокринних, метаболічних, поведінкових циклів [3]. Екстраретинальна фоторецепція завдяки світлочутливим молекулам опсину («opsin») залишається поширеним явищем у безхребетних [90]. Екстраретинальні фоторецептори («extra-retinal photoreceptors», ERPS) є ключовим компонентом багатьох фізіологічних, метаболічних, поведінкових і морфологічних змін у відповідь на стимуляцію світлом. Однак, тонкі механізми, що визначають їх осциляторні реакції, залишаються до кінця не розкритими [52].

Виявлення квантів світла еволюційно збереженими ERPS відбувається у безхребетних (амфібій, риб, рептилій і птахів). Філогенетичний аналіз анованих світлочутливих сполук дозволив виявити п'ять основних «сімейств опсинів»: OPN1, OPN3, OPN4, OPN5 і RGR (рецептор-опосередкований ретинальний G-білок, «retinal G-protein-coupled receptor»).

У цілому, ERP складається зі світлочутливого білка опсину та хромофорної системи (найчастіше,

11-цис-ретиналь) [55]. На відміну від більшості ретинальних опсинів, більшість екстраретинальних опсинів утворюють двостабільні пігменти, що обумовлюють функціонування світлозалежних (день/ніч) періодів [57].

Спектри поглинання опсинів знаходяться в широкому діапазоні видимого та ближньої УФ-області спектра і пов'язані зі змінами їхньої структури.

Різноманітність опсинів, як виявилось, найбільш виражена у риб і у птахів. За ними слідує рептилія та амфібія [90]. Проте, на думку авторів, необхідні подальші дослідження для уточнення кількості типів опсинів у різних відділах мозку. Екстраретинальні фоторецептори в шишкоподібній залозі представлені сім'ями OPN1, OPN4 (меланопсин) у риб і птахів [17, 33]. RGR-опсини виявлено тільки у риб [56]. Очевидно, що експресія опсинів у шишковидному комплексі свідчить про їхню важливу роль у регуляції активності шишкоподібної залози та продукції мелатоніну на тлі критичного значення опсинів для регуляції циркадних ритмів.

Ще однією важливою ланкою позиціонування експресії опсинів є гіпоталамус — продуцент медіаторів ендокринної системи, а також важливий нейронний вузол у контролі сезонних репродуктивних подій [71]. Ключові опсини гіпоталамуса — екстраретинальні фоторецептори OPN1-сімейства, в той час як таламус і габенулярний комплекс у риб не містить OPN1-опсинів. У птахів, VA-опсин OPN1-сімейства широко представлений по всьому гіпоталамусу, включаючи преоптичну область, паравентрикулярні ядра, середнє піднесення, а також супраоптичне ядро [22].

Екстраретинальний фоторецептор меланопсин ідентифікований у гіпоталамусі амфібій (медіальне преоптичне ядро), у «lateral septal organ» та преаммілярному ядрі у птахів [45, 54]. Нейропсин сімейства OPN5-опсинів активно представлений у медіолатеральному відділі перегородки гіпоталамуса [59] та в паравентрикулярному ядрі [69, 103]. Експресія OPN5 опсину («neuroopsin») виявлена в нейронах паравентрикулярного ядра, що контактують зі спинномозковою рідиною у птахів [69].

Значний інтерес представляє накопичення ERPS у тих відділах мозку, що вважалися не фоточутливими. Наприклад, у нюховій цибуліні у риб локалізовано опсини сімейства OPN1 та OPN3, а ще один невідомий раніше опсин виявлений у стовбурі мозку амфібій [21]. Майбутні дослідження можуть допомогти уточнити причетність

опсинів, наприклад, до механотрансдукції або звукового тракту, за рахунок кооптації з фізіологічними реакціями непов'язаними з реестрацією квантів світла [90].

Ще однією важливою функцією ERPS є контроль фототаксичної поведінки (фототаксис) і світлочутливої рухової активності (локомоції). Автори [21] з'ясували, що зразки ізольованої нервової тканини пуголовка жаби («*tadpole xenopus*»), зазнавши дії світла в ближній УФ-області спектра (390 нм–410 нм), зберігали свою фоточутливість, яка реалізовувалася у вигляді ритмічної локомоторної поведінки. Фоточутлива тканина локалізована в області діенцефалон мозку жаби та містить OPN5-опсин і криптохром 1. Виявилось, що фотоперіодична залежність добових рухових ритмів у багатьох видів ящірок не вимагає участі «бічних очей» шишкоподібної залози або «тім'яного глазоподібного органу», що підтримують контролюючий вплив глибоких мозок-асоційованих екстраретинальних фоторецепторів [35].

Також точно світлозалежні сигнали обумовлюють фототаксичну та локомоторну поведінку у деяких видів риб. Осліплення та пінеалектомія вугрів затвердило порушення циркадних видів поведінки через здатність світла видимої області спектра досягати глибоких структур мозку [111]. Поєднання експериментальних впливів (осліплення, пінеалектомія та нейронна абляція) допомогло зв'язати так званий «темнової фотокінез» («*dark-driven photokinesis*») безпосередньо з експресією мутантного OPN4-опсина (меланопсина)-*orn4a* [33].

Дослідження впливу світло-темного циклу та доступності їжі на ритм харчової поведінки продемонстровано особливістю денного та нічного характеру харчування, тоді як окремі види риб перейшли від діурнічного до ноктурнального ритму, або навпаки [13]. При постійних умовах освітлення й обмеженні доступності їжі, ритм харчової поведінки більш швидко синхронізувався з наявністю їжі. Проте, залишається неясним, чи є опсин-залежна медіація ритму годування з синхронізацією по фотоперіоду опосередкованою нервовими шляхами, або пов'язана із залученням різних світло-залежних ендокринних ритмів (наприклад, мелатоніну або глюкокортикоїдів), що, в свою чергу, регулює добові цикли метаболічної активності та харчової поведінки.

Фотоперіод як ключовий сигнал, що регулює сезонні ритми відтворення, стійко зберігається у хребетних [24], поряд із земноводними та рептиліями [70].

Ідентифікація OPN1 (пінопсину) в нейронах передніх преоптичних ядер і в гіпоталамусі амфібій підтвердила участь екстраретинальних фоторецепторних систем при сезонному розмноженні, враховуючи важливу роль цих ділянок мозку в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі.

Здійснення спроб визначення впливу оптимальних за ефективністю довжин хвиль видимого спектра на оваріальний цикл виявило максимально позитивний ефект синього світла у нільської тиларії («*Nile tilapia*»), а також виражену дію червоного світла у тропічної риби-ластівки («*Crysiptera cyanea*») [9]. Отримані результати показали, що для індукції дозрівання гонад, крім тривалості фотоперіоду, велике значення має довжина хвилі світлового потоку. Виявлено переважну участь глибоких фоторецепторів головного мозку (DBRS, «*deep brain photoreceptor*»), таких як меланопсин (OPN4), нейропсин (OPN5) і VA («*vertebrate ancient*») — опсин у регуляції гонад у хребетних (пекінський селезень — «*rekindrake*»). Опсиноподібна імунореактивність визначалася в бічній перегородці, імунореактивність меланопсину — в преаммілярному ядрі («*preammillary nucleus*»), а також імунореактивність опсина 5 — у перивентрикулярному органі. Дослідження чутливості DPBS до специфічних довжин хвиль видимого світла показало, що синє світло ( $\lambda=419-420$  нм) стимулювало підвищення експресії гена *fra-2-ir* в імунореактивних нейронах преаммілярного ядра, а червоне світло ( $\lambda=474$  нм) — коекспресію *fra-2-ir* в опсині, що містять нейрони бічної перегородки мозку [91]. Автори припускають, що екстраретинальною фоторецепторною молекулою в бічній перегородці мозку може бути родозин («*rhodosin*»), а для оптимальної підтримки функціонування гонад потрібно кілька ERPS.

У даний час є переконливі кореляційні зв'язки між OPN1 і OPN5-опсинами, що виступають в якості фоторецепторів, які контролюють сезонну гіпоталамус-асоційовану фотоперіодичну активність метаболічних процесів у пернатих [60]. Цілком ймовірно, що сезонні зміни фотоперіодичності в поєднанні з нейроендокринними (зокрема, гормони щитовидної залози) параметрами і харчовою поведінкою опосередковують процеси розвитку линьки та міграції у співочих птахів [89, 104].

Фармакологічні дослідження рівнів тиреоїдної активності показало їхній позитивний вплив на міграційну підготовку, міграційну поведінку [88], зростання гонад [89], а також на їхню регресію



[118] у горобців і шпаків, що передбачає існування локальних механізмів сигналізації активності клітин щитовидної залози в мозкових структурах [89].

Наші знання екстраретинальної фоторецепції продовжують розширюватися [8, 75, 94]. Однак, окремі ключові елементи залишаються малозрозумілими:

1) які фізіологічні процеси модулюють/регулюють групи опсинів локалізовані й ідентифіковані в мозку та інших тканинах птахів і риб?

2) як опсин-опсинові взаємодії циркадних ритмів здійснюються у хребетних тварин?

3) яка популяція опсинів може регулювати сезонне розведення птахів?

Незважаючи на зростаючу кількість відкритих екстраретинальних фоторецепторів, функціональні зв'язки та роль багатьох із них у ключових циркадних, ендокринних і метаболічних процесах залишаються остаточно не з'ясованими [8, 98]. Відсутня доказова база участі конкретних опсинів у фотоперіодичному контролі метаболічних процесів. Останні досягнення в області молекулярного та генного редагування відкривають нові можливості для проведення експериментальних маніпуляцій із опсинами в природних умовах, що дозволить визначити участь екстраретинальних фоторецепторів у широкому спектрі фізіологічних і поведінкових актів.

**Супрахіазматичне ядро: автономність нейронів і їх мережеві властивості.** Як було відзначено раніше, фізіологічні та поведінкові реакції ссавців організовані в добовій програмі клітин, що координується 24-годинним світло-темновим циклом. Для реалізації цього завдання клітини ссавців містять «циркадний годинник», що складаються з цільових генів, які взаємодіють у коливальній транскрипційній мережі всередині клітини [68, 108] і регулюють експресію багатьох інших генів, важливих для клітинної фізіології та метаболізму [50].

Відзначено зростаюче визнання генів біологічного годинника і біоритмів у галузі медицини: гени циркадних годин виявилися безпосередніми учасниками порушень функції сну, а також при цукровому діабеті, новоутвореннях, біполярних розладах [8, 20, 98].

Для оптимальної роботи циркадної системи всі циркадні осцилятори в організмі повинні бути синхронізовані один із одним і з 24-годинним ритмом. Цю функцію виконує центральний майстер-регулятор — супрахіазматичне ядро.

Поряд із іншими клітинами, зокрема — фібробластами [116], нейрони SCN беруть участь

у генерації автономних циркадних ритмів [115]. Однак, нейрони SCN мають ряд специфічних мережевих властивостей. По-перше, вони отримують світловий сигнал безпосередньо від сітківки, що бере участь у синхронізації циклу день/ніч [76]. По-друге, вони мають специфічні контакти з іншими нейронами, що сприяють стійкій синхронізації навіть у темнових умовах [6]. По-третє, вони сприяють формуванню стійкого циркадного ритму активності нейронів, частоти якого синхронізують інші клітини, розкидані по всьому тілу [37]. У цілому, супрахіазматичне ядро виконує функцію генерального керуючого синхронізаційного циклу день/ніч на тлі управління роботою інших допоміжних клітинних осциляторів.

У той же час, супрахіазматичне ядро є більшим, ніж набір пов'язаних між собою осцилюючих клітин, що характеризується зв'язком оптичного сигналу на вході та з когерентним ритмом на виході. Ці клітини, на відміну від фібробластів, формують стійкі потоки ритмічної активності в клітинному мікрооточенні [46], завдяки періодичній регуляції власної експресії білкових продуктів метаболізму «вартових» генів. При цьому, цитозольні ритми малих сигнальних молекул відіграють важливу роль у циркадних реакціях клітинної і міжклітинної взаємодії у тканинах.

Функціонування циркадного годинника в клітинах ссавців відбувається на основі затримки негативного зворотного зв'язку [97] в транскрипційній («core») ділянці петлі зворотного зв'язку [107]. Димери CLOCK / BMAL1 взаємодіють із E-box елементами для стимуляції транскрипції генних продуктів авторегуляційної петлі зворотного зв'язку в рамках активації основних генів періодичності (Per1, Per2, Per3) і генів криптохрому (Cry1, Cry2). Відомі ще десяток генів-кандидатів (серед яких — Rev-erba), що відіграють додаткову роль підтримки мережевих циркадних генів [100]. Накопичуючись, білки періодичності («PER-proteins») утворюють комплекси з Cry-білками та після транслокації (переміщення) в ядро взаємодіють з комплексами CLOCK/BMAL1, що пригнічує процес транскрипції. Це призводить до скидання комплексу гальмівних процесів і забезпечує активацію нового циклу CLOCK/BMAL1-транскрипції.

Підвищення ефективності циркадного механізму пов'язано з залученням мережевої підтримки роботи додаткових генів (за участю Rev-erba, другої петлі негативного зворотного зв'язку) — що, хоча і впливає на тривалість періоду та фазові

властивості біологічного годинника, проте, не є потрібним для генерації циркадного ритму. В той же час, посттрансляційні модифікації відіграють важливу роль у регуляції оборотів циклів — транскрипції, клітинної локалізації та активності білків циркадного годинника, а також їхньої функціональної робастності [38].

Найважливішим механізмом регуляції циркадних годин транскрипції у ссавців є мембранна деполаризація, динаміка внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  і цАМФ [68, 84]. Ці ефекти опосередковуються через білок CREB («calcium/C AMP response element binding protein»), що завдяки фосфорилуванню, зв'язується через регуляторний елемент «calcium/C AMP» (CRES) з ядерною ДНК. При цьому CRE-послідовності (за даними секвенування) часто зустрічаються в таргетних генах клітин у тканинах людини [99]. Необхідно відзначити, що циркадна модуляція мембранного потенціалу [25],  $Ca^{2+}$  [49] і в АМФ [28] у супрахіазматичному ядрі обумовлена контурами позитивного зворотного зв'язку, які сприяють генерації циркадних ритмів і посиленню транскрипційної циклічної активності внутрішнього годинника [82]. Автори відзначають важливу роль цАМФ не тільки в якості тригера транскрипції «часових» генів, але й як індуктора змін амплітуди тактового генного ритму у ссавців [85, 114].

Супрахіазматичне ядро синхронізує інші осцилятори по всьому мозку [44] і в периферичних тканинах [37]. Це досягається за допомогою різних шляхів, у тому числі, й завдяки зв'язкам вегетативної нервової системи [112], гормонів [80, 84], а також безпосередньо через циркадну модуляцію температури тіла [16] та харчової поведінки [23, 105]. Ритми в більшості тканин поступово загасають при відсутності впливу SCN [119]. У разі культивування фібробластів, загасання зв'язується з міжклітинною десинхронізацією [23, 116]. Необхідно відзначити, що певні осциляторні мережі в різних тканинах управляються місцевими циркадними ритмами [43]. Однак, інші тактові нейрони управляються SCN [62, 106]. Також відомі приклади поєданого управління [53].

Автономність функціонування нейронів SCN пов'язана зі здійснюваними ними коливальними рухами незалежно один від одного та з різними циркадними періодами. При цьому циркадний період обумовлений клітинно-автономними властивостями нейронів [64], а самі нейрони є автономними осциляторами, для яких не потрібна наявність ритмічного входу [121]. До того ж, відсутні докази

того, що клітинно-автономні циркадні фенотипи визначають стійкі підтипи коливних нейронів SCN.

На відміну від окремих фібробластів, що також є автономними циркадними осциляторами тактової експресії генів [116], популяція клітин супрахіазматичних ядер представлена нейрональною мережею пов'язаних клітинних осциляторів із певною схемою взаємозв'язків. Крім того, на відміну від інших клітин-ритмоводіїв, амплітуда внутрішньоклітинних осциляцій, що формуються в SCN, залежить від ефективності міжклітинної сигналізації, яка підсилює колективну ритмічність мережі та навіть може примусити «помічати» окремі ритми. Загалом можна констатувати, що нейрони SCN не призначені для роботи поодиноці [117].

Насичена клітинами структура тканини SCN сприяє нейронним коливанням даного органу та забезпечує послідовну схему різних фаз і амплітуд. Ці зміни опосередковують функціонування певних нейронних ланцюгів, на відміну від однорідних схем локально пов'язаних автоколивальних осциляторів [61], що функціонують за односпрямованими траєкторіями нейрональних взаємодій та/або завдяки коефіцієнту зчеплення спонтанної дифузії [42].

Вирішальне значення для осциляторних мереж, регульованих світлом, має базальна (центральна, «core») область синхронізованих (вентральних і дорсальних) нейронів SCN. Синхронізація відбувається через GABA-ергічний механізм, щоб функціонувати як «годинник» із когерентним сигналом синхронізації. Селективне пошкодження SCNS інгібує циркадний ритм локомоцій, температури тіла, ЧСС, мелатоніну та кортизолу [58]. При цьому GABA-ергічна асиметрія (пов'язана з втратою синхронності) обґрунтовується авторами механізмом збудження вентральних GABA осциляторів і гальмування дорсальних осциляторів супрахіазматичного ядра [4].

У базальній області («retino-recipient core») супрахіазматичного ядра локалізується вазоактивний кишковий нейропептид (VIP-пептид) у нейронах, що експресують VIP-рецептор (VPAC2), і які беруть участь у регуляції циркадного ритму. VIP контролює деполаризацію мембрани нейронів SCN, шляхом блокування калієвих каналів [87], і індукує експресію генів *per1* і *per2* (у супрахіазматичному ядрі) в пізню фазу початкового періоду в щурів [81]. Виявилося, що для підтримки функції синхронізації вентральних і дорсальних нейронів

SCN необхідно вихід VIP-пептиду з синаптичних терміналів усіх цільових нейронів [7] у мишей.

Інші нейропептиди супрахіазматичного ядра (поряд із VIP), такі як нейротензин (NT) і фактор росту (GRP) можуть відігравати роль модуляторів осциляторної мережі, регульованої світлом [117]. Світловий зсув (денного/нічного циклу) виконує функцію об'єднання дисоціативних вентрального та дорсального осциляторів у циркадній базальній області SCN у ссавців [4]. Необхідно відзначити, що «зміна часових поясів» пояснюється відставанням фазових процесів молекулярного ритму в периферичних відділах супрахіазматичного ядра порівняно з базальною областю SCN [77].

Сезонні трансформації тривалості дня (фотоперіод) у гризунів призводять до зміни амплітуди хвиль циркадного ритму на тлі підвищення їх рухової активності та виходу мелатоніну [41], що узгоджується з рівнями експресії генів біологічного годинника й осциляціями тактових нейронів SCN [51], підтверджуючи можливість кодування фотоперіоду у фазі розподілу окремих осциляторних одиниць у межах супрахіазматичного ядра.

Найважливішою особливістю клітинної мережі супрахіазматичного ядра є те, що вона підсилює ритмічність окремих нейронів SCN шляхом введення ритмів інших клітин у мережевому оточенні. Як зазначалося раніше, експресія ритмічно активних часових генів у SCN вимагає достатнього рівня деполяризації мембрани цитоплазматичного кальцію та цАМФ [85]. Ці процеси оптимізують роботу мережевих циркадних осциляторів, що підвищує роль цитозольних ритмів, а також зміцнює клітинну ритмічність у цілому [46]. Наприклад, VIP-пептид, що виконує виключно важливу функцію підтримки SCN синхронізації, також підвищує рівень цАМФ і сприяє деполяризації мембрани [87]. І навпаки, фактори, що порушують таку міжклітинну сигналізацію, сприяють погіршенню ритмічності нейронів SCN.

Постійний мережевий вплив десинхронізує Per1-GFP ритми клітин супрахіазматичного ядра без істотного придушення їх амплітуди [83]. Аналогічні результати були отримані на нокаутних по VIP-пептиду мишах [18]. Якщо нейрони супрахіазматичного ядра функціонують у стані достатнього ступеня деполяризації або автономно, або через синаптичний вхід, то вони набувають ритмічності в SCN мережі; в той же час цей ритмічний вхід може ще більше посилювати ритм тактових нейронів [117].

Посилення клітинної ритмічності в SCN мережі відбувається нерівномірно (більш значне в периферичних, ніж у центральних відділах супрахіазматичних ядер). До того ж ритми генів біологічного годинника більш помітні в оболонці, ніж в ядрі SCN, а ритмічна активність у дорсальних нейронах супрахіазматичного ядра більш виражена в порівнянні з вентральними [78]. Це свідчить про те, що положення, регульованих світлом мережевих нейронних осциляторів у контурі SCN і пов'язаний із ним баланс синаптичного входу, можуть змінювати мембранний потенціал, рівні  $Ca^{2+}$  і цАМФ або інші сигнали, визначаючи тим самим регіон-специфічним варіантом «ритмічних» фенотипів, що спостерігаються в природних (in vitro) умовах.

Надійність мережі нейронів SCN обумовлюється її більшою стійкістю до впливу генетичних і епігенетичних факторів, порівняно з поодинокими клітинами [79]. Це узгоджується з терапевтичними уявленнями про те, що багатоклітинні структури SCN мереж оптимально забезпечують підвищену стійкість до «шумів» [12] і залежність від періодичності осциляцій одиничних клітин, а також від генетичних пертурбацій, що послаблюють одиночну клітинну ритмічність [117].

**Системна біологія динаміки глобальної регуляторної мережі ендогенних осциляторів циркадних ритмів (біологічного годинника).** Системні ефекти циркадних ритмів на організмовому рівні обумовлені складною динамікою функціонування груп генів циркадних годин, що генерують високоточні сигнали та призводять до поширення каскаду подій, які, в кінцевому підсумку, впливають на численні клітинні процеси [74].

Підходи системної біології є найважливішими для аналізу циркадних годин на системному рівні. Традиційно мережі циркадних годин моделюються із застосуванням звичайних диференціальних рівнянь (ЗДР) для опису змінення експресії генів у часі [36, 63, 74].

Інші математичні моделі динаміки мережевих реакцій клітинного годинника були розроблені за участю додатків різного ступеня складності [15, 86], на основі диференціальних рівнянь часової затримки (ДРЧЗ) коли основна увага приділяється розумінню загальної динаміки системи щодо тривалості затримки між молекулярними подіями, наприклад, від транскрипції «годинного» гена до інгібування його роботи. Проте, математичні моделі, засновані на застосуванні ДРЧЗ, не дозволяють вивчати окремі хімічні реакції, відповідальні за



затримки певної тривалості. Тому моделі, засновані на застосуванні звичайних диференціальних рівнянь взяті за основу при дослідженні молекулярних транскрипційних реакцій генів циркадного годинника, механізмів трансляції, посттрансляційної регуляції і деградації.

ЗДР-залежне моделювання та його порівняння з експериментальними даними, отриманими на нормальних клітинах і клітинах у нокаутних тварин, з'явилися критично важливим інструментом для вивчення структури циркадних годинників, участі тих чи інших генів, а також ефектів мутацій специфічних «годинних» генів [27].

Важливою основою аналізу світлозалежних генетичних годин циркадних ритмів послужили розробки математичних моделей оцінювання мережних коливальних рухів нейронів у супрахіазматичному ядрі. Однією з найбільш реалістичних моделей при цьому, досі є модель функціонування (ритмічності) циркадних осциляторів у SCN [12], що містить різномірний набір загасаючих клітинних осциляторів і з'єднувальний фактор міжклітинної сигналізації VIP-пептид, який індукуює *per*/*Cry*-транскрипцію через цАМФ і CREB сигнальні шляхи. Регулювання патернів-з'єднання дозволило імітувати тривимірну (3D) *in vivo* та двомірну (2D) *in vitro* конфігурацію ритмічності осциляцій нейронів SCN. Математичне моделювання виявило більш стійку синхронізацію для 3D моделі, ніж для її 2D конфігурації, і оптимальну робастність із більш ніж ~ 40 нейронами. Виникаючий «шум» сприяв підвищенню синхронізації. Після зсуву світло-темнового циклу відзначена 2-х денна затримка ритмічності циркадних осциляторів у базальній області та 10-ти денна затримка ритмічності в периферичних відділах SCN.

Поглиблений аналіз моделювання різних експериментальних умов дозволив виявити:

- 1) швидку синхронізацію циркадних осциляторів і ініціацію когерентного циркадного виходу в умовах сталості збурюючих факторів;

- 2) у великих клітинних популяціях одиничні осцилятори поступово втрачали ритмічність, демонструючи, що ритмічність і синхронність залежать одна від одної;

- 3) «повільні» осцилятори мали більш виражений вплив на період осциляцій, ніж «швидкі» в змішаній популяції;

- 4) з'єднані за допомогою VIP-пептиду циркадні генератори ефективніше синхронізувалися зі світло-темновими циклами [12].

Отримані результати дозволили авторам спрогнозувати необхідність використання періодичних сигналів синхронізації для підтримки ритмічності циркадних осциляторів у супрахіазматичному ядрі та сприяти попередженню розвитку десинхронізації в обмежених популяціях нейронів SCN.

Ці та інші дані глобального пошуку параметрів мережних коливань нейронів у SCN показують, що майбутні експерименти та математичні моделі повинні враховувати «нейропептидну» петлю зворотного зв'язку, щоб зрозуміти функцію циркадних годин, навіть на рівні одиничних нейронів у SCN [117].

**Світлозалежна нейропластичність у циркадній системі та психічне здоров'я людини.** Для того, щоб пристосуватися до змін світло-темнових періодів живі організми еволюціонували свої внутрішні циркадні (~ 24-годинні) ритми, які управляють багатьма поведінковими та фізіологічними реакціями такими як: сон-неспання, метаболізм-катаболізм, когнітивна функція. Як відомо, супрахіазматичне ядро передає зовнішню фотоперіодичну інформацію в інші глибинні відділи мозку, пов'язані з настроєм, розумінням і пам'яттю. Тому супрахіазматичне ядро зазнає істотні пластичні зміни на рівні мережних міжмолекулярних структур при різних світлових умовах. Одночасно з цим SCN є важливим посередником впливу тривалості дня (коротких і довгих фотоперіодів) на психічне здоров'я людини [92].

Як посередник фотоперіодичного процесу (реакція пристосування до тривалості фотоперіоду) SCN є також своєрідним реле світлових сигналів, що надходять у ті відділи мозку, які залучено в стани сну-неспання, настрою та мотиваційної поведінки [28].

В організмі людини зміни в освітленості (короткі зимові дні) пов'язані з дефіцитом психічного здоров'я, що включають сезонні афективні розлади та когнітивні дисфункції. Ці результати підтверджують SCN-опосередкований вплив фотоперіоду на психічне здоров'я.

Кодування фотоперіодичної інформації, як частини фоторегуляторного процесу, залежить від наявності функціонуючої нейронної мережі між клітинами SCN, глибинних відділів мозку та на периферії [19]. Адекватна відповідь нейронної мережі SCN на світло та його здатність регулювати сезонні ритми залежить від механізмів синаптичної пластичності в мережі [39].

Механізми фазового регулювання між генераторами осциляцій одиничних клітин дозволяють

супрахіазматичному ядру кодувати цикли для коротких і довгих днів. Така циркадна пластичність сприяє модуляції фізіолого-психологічних функцій у відповідь на зовнішньосередовищні фотоперіодичні зміни. При цьому, основними особливостями циркадної пластичності (нейропластичності в циркадній системі) є тонке налаштування багатокomпонентної молекулярної осциляторної системи «варткових» нейронів SCN, а також налаштування добових змін як на клітинному, так і на мережевому рівні [92].

Роль нейромедіаторів SCN у механізмах фотоперіод-індукованої пластичності істотна [92]. Відомо, що щоденна тимчасова фоторегуляція ритмічних функцій вимагає синхронізації циркадних годин з ~24-годинним циркадним циклом для коригування фазових змін клітинних осциляторів у SCN.

Нейромедіатори SCN (VIP, GABA та інші) підтримують синхронізацію між нейронами в процесі формування когерентного циркадного ритму та беруть участь у фотоперіод-індукованої пластичності, що лежить в основі сезонного кодування. Численні дослідження підтверджують роль VIP-пептиду в якості посередника мережевої міжклітинної взаємодії і його важливе значення в кодуванні сезонної інформації [32, 67], а також в адаптації нейронів супрахіазматичного ядра до дії навколишнього середовища за рахунок швидкого й оборотного процесу ремоделювання синапсів [40].

Поряд із VIP-пептидом, нейропептид GABA (ГАМК — гаммоаміномасляна кислота) та його рецептори (ГАМК-Б та ГАМК-а) регулюють світлові сигнали за допомогою пресинаптичної глутаматергічної модуляції вхідного сигналу з ретиногіпоталамічного тракту (RHT, «retinohypothalamic tract»), а також регулюють нейронні мережі SCN завдяки глутаматергічним входам, відповідно [40, 93]. Виявилося, що GABA-ергічні клітини регулюють клітинну активність і сприяють фотоперіод-залежним змінам у розподілі фаз у мережах SCN-нейронів, а ГАМК-в-Сигналізація — просуває їх мережеву [31] і фотоперіод-індуковану пластичність [92].

Відзначено суттєве значення генів хронометражу («timekeeping genes») у фотоперіод-індукованій пластичності. Експресія генів (Per2, Rev-ERB, Dbp) циркадних годин контролює відмінності в сезонній адаптації ростральних і каудальних SCN нейронів [51]. Автори зробили припущення, що функціонування моделі двох взаємопов'язаних осциляторів обумовлено кодуванням каудальними нейронами інформації про світанок, а ростральними про сутінки.

Участь генів циркадних годин у епігенетичному ремоделюванні хроматину обґрунтовує їх роль у сезонній пластичності в SCN [29, 73]. Також підтверджує, що циркадна петля зворотного зв'язку опосередковує ритмічну регуляцію доступності хроматину, пов'язану з активністю специфічних факторів транскрипції, у тому числі — BMAL-1 [73]. Отже, фотоперіод може здійснювати вплив через епігенетичні механізми для створення умов просторово-часової реорганізації мережі нейронів SCN і розвитку реакції нейронної пластичності в умовах сезонної адаптації.

Виявилося, що світло може впливати на реакції настрою страху та когнітивні функції (минаючи структури SCN), діючи через нейрони мигдалеподібного комплексу без впливу на циркадну систему [113], що лежить в основі кращого розуміння процесів у психіатричних пацієнтів, зокрема з посттравматичними стресовими розладами.

У серії експериментів [10, 30] підтверджена роль світла в індукції когнітивних порушень у нічних гризунів. В інших дослідженнях [26], автори відзначили, що тривалий світловий період сприяв індукції реакцій розпізнання об'єктів (на основі довгострокової пам'яті) у мишей. При цьому активація 12-годинних ритмів генів у гіпокампі супроводжувалася редукцією активності генів циркадних годин (Per1, Per2, Cry1, Cry2) у супрахіазматичному ядрі протягом декількох днів. До того ж, тривалий фотоперіод обумовлював придушення інсуліноподібного фактора росту 2 (IGF2), що в подальшому посилював функцію гіпокампу. Автори вважають, що фотоперіод, таким чином, може регулювати когнітивні реакції, а також участь біологічного годинника гіпокампу (минаючи структури) в пластичності нейронів.

Мелатонін «гормон темряви», що виробляється шишкоподібною залозою та є посередником фотоперіодичних реакцій, відіграє ключову роль у механізмі зворотного зв'язку для підтримки високої щільності мелатонінових рецепторів [96]. Після зв'язування з рецепторами мелатонін пригнічує активність нейронів у супрахіазматичному ядрі в нічний час [109]. Мабуть, мелатонін бере участь в індукції фазово-залежного зсуву фаз і підсилює циркадну ритмічність у SCN [92].

У природних умовах сезонні коливання тривалості нічної секреції мелатоніну залежать від SCN, а світло впливає на ритм секреції мелатоніну з посиленням у нічний час [34]. Встановлено, що зміна ритму секреції мелатоніну у пацієнтів

із сезонними афективними розладами, потребує вивчення ролі мелатоніну у формуванні циркадної пластичності та її впливу на настрої. Мабуть, пластичність є основним механізмом кодування сезонної адаптації, зокрема через фотоперіод-залежні зміни в тривалості нічної секреції гормону епіфізу — мелатоніну [10].

У даний час у розвинених країнах активно розвиваються та вдосконалюються системи освітлення в нічний час, у той час як вдень люди в основному проводять у приміщенні. Незважаючи на позитивний вплив штучного світла ми «платимо» за легкий доступ до світла в нічний час розвитком десинхронозу — дезорганізацією циркадної системи, що включає порушення системи мелатоніну [14]. Виявилось, що десинхроноз пов'язаний із підвищеною захворюваністю ожирінням, діабетом, серцево-судинною патологією, когнітивними й афективними порушеннями, передчасним старінням і деякими видами новоутворень. Відзначається постійне зростання впливу на людину нічної експозиції синього світла через поширення енергозберігаючого освітлення (світлодіодів, лазерних діодів) і електронних пристроїв. Тому розроблення систем освітлення, що зберігають ритм мелатоніну допоможе знизити ризики для здоров'я, викликані десинхронозом.

**Висновок.** 1. Циркадний годинник є біологічним осцилятором, що присутній у всіх фоточутливих видів істот. Він здатний здійснювати 24-годинний цикл транскрипції ферментів метаболізму світло-темнової періодичності.

2. Залишається невирішеним головне питання: яким чином центральні циркадні програми транскрипції ферментів метаболізму інтегровано в фізіологічні відповіді окремих нейронів і як ансамблі периферичних циркадних осциляторів вирівнюють часові гармоніки взаємодії організму з навколишнім середовищем [11].

3. Положення регульованих світлом мережових нейронних осциляторів у контурі SCN і пов'язаний із ним баланс синаптичного входу можуть змінювати мембранний потенціал, рівень  $Ca^{2+}$  і цАМФ або інші сигнали, визначаючи тим самим регіон-специфічні варіанти «ритмічних» фенотипів, що спостерігаються в природних (*in vitro*) умовах.

4. Накопичені знання про тонкі механізми, за допомогою яких SCN та інші відділи мозку адаптуються до фотоперіодичних сезонних змін залишаються неповними. Поряд із традиційними формами нейропластичності (формування нових міжнейронних зв'язків, змінення синаптичної стабільності та кількості синапсів) великого значення набувають механізми фазових нейромедіаторних перемикачів між циркадними клітинними осциляторами в SCN і в інших областях (гіпоталамус, гіпокамп) мозку [101, 102].

5. Подальші дослідження можуть розкрити особливості того, як взаємодія цих форм пластичності нейронів (опосередкована сезонними змінами) бере участь у поведінкових і фізіологічних реакціях фоторегуляції осциляторних мереж, оптимізуючи розвиток програм хронотерапії — як структурного елемента системної біомедицини.

## Література.

1. Земскова Ю. А. Біоритми та години роботи внутрішніх органів / Земскова Ю. А. // Наука і сучасність. — 2014. — № 27. — С. 31-35.
2. Аналіз циркадного ритму біологічних процесів в печінці і нирках мишей / Підколотний Н. Л., Твердохліб Н. Н., Підколотна Н. А. // Вавиловський журнал генет. і селекції. Підколотний Н. Л., Твердохліб Н. Н., Підколотна Н. А. — 2017. — Т. 21. — № 8. — С. 903-910.
3. Генетичний контроль циркадних ритмів і старіння / Соловйов Н. А., Добровольська Е. В., Москальов А. А. // Генетика. — 2016. — Т. 52. — № 4. — С. 343-361.
4. GABAergic mechanism is necessary for coupling dissociable ventral and dorsal regional oscillators within the circadian clock / Albus H., Vansternsel M. J., Michel S. et al. // *Curr. Biol.* — 2005. — № 15. — P. 886-893.
5. Mathematical modeling of circadian rhythms. *Wiley Interdiscipl. Rev. / Asgri-Targhi A., Klerman E. B. // Syst. Biol.* — 2018. — Oct., 17. — P. e1439.
6. Come together, right now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock / Aton S. J., Herzog E. D. // *Neurol.* — 2005. — № 48. — P. 531-534.
7. VIP mediated circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons / Aton S. J., Colwell C. S., Hammar A. J. et al. // *Nat. Neurosci.* — 2005. — № 8. — P. 476-483.
8. The pathophysiological role of disrupted circadian and neuroendocrine rhythms in breast carcinogenesis / Ball L. J., Palesh O., Kricgsfeld L. I. // *Endocrinol Rev.* — 2016. — № 37 (5). — P. 450-466.
9. The stimulatory effects of long wavelengths of light on the ovarian development in the tropical damselfish *Chromis cyanea* / Bapary M. A. J. // *Aquaculture.* — 2011. — № 314. — P. 188-192.
10. Beyond emotional and spatial processes: cognitive dysfunction in a depressive phenotype produced by long photoperiod exposure / Barnes A. K., Smith S. B., Datta S. // *PLoS One.* — 2017. — № 12 (1). — P. e0170032.
11. Circadian mechanisms in bioenergetics and cell metabolism. In Book: Sassone-Corsi P., Christen Y. (Eds.). *A Time For Metabolism And Hormones* / Bass J. — Chan (Ch): Springer, 2016.
12. Synchronization-induced rhythmicity of circadian oscillators in the suprachiasmatic nucleus / Bernard S., Gonze D., Cajavec B. et al. // *PLoS Comput. Biol.* — 2007. — № 3. — P. e68.
13. Demand-feeding rhythm in rainbow trout and European catfish. synchronisation by photoperiod and food availability / Bolliet V. // *Physiol. Behav.* — 2001. — № 73. — P. 625-633.
14. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure / Bonmati-Carrion M. A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M. J. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — № 15 (12). — P. 23448-23500.
15. Mathematical modeling in chronobiology / Bordyugov G., Westermarck P. O., Koreneic A. et al. // *Handb Exp. Pharmacol.* — 2013. — № 217. — P. 335-357.
16. Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks / Brown S. A., Zimbrunn G., Flenry-Olea F. et al. // *Curr. Biol.* — 2002. — № 12. — P. 1574-1583.
17. Molecular cloning, localization and circadian expression of chicken melanopsin (OPN4): differential regulation of expression in pineal and retinal cell types / Chanrasia S. S., Rollag M. D., Jiang G. et al. // *Journal of Neurochemistry.* — 2005. — № 92 (1). — P. 158-170.
18. Population encoding by circadian clock neurons organized / Ciarleglio C. M., Gamble K. L., Axley J. C. et al. // *J. Neurosci.* — 2009. — № 29 (6). — P. 1670-1676.
19. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock / Coomans C. P., Ramkinsoensing A., Meijer J. H. // *In Neuroendocr.* — 2015. — № 37. — P. 29-42.
20. Circadian rhythm and metabolism: from the brain to the gut and back again / Cribbet M. R., Logan R. W., Edwards M. D. et al. // *Ann. N.-Y. Acad. Sci. USA.* — 2016. — № 1385 (1). — P. 21-40.
21. Deep-brain photoreception links luminance detection to motor output in *Xenopus* frog tadpoles / Currie S. P., Doherty G. H., Sillar K. T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2016. — № 113. — P. 6053-6058.
22. The hypothalamic photoreceptors regulating seasonal reproduction / Carcia-Fernandez J. M., Cernuda C. R., Davies W. L. et al. // *Frontiers in Neuroendocrinol.* — 2015. — № 37. — P. 13-28.
23. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus / Damiola F., Le Minh N., Preitner N. et al. // *Genes Dev.* — 2000. — № 14 (23). — P. 2950-2961.
24. Photoperiodic control of the annual cycle in birds and comparison with mammals / Dawson A. // *Ardea.* — 2002. — № 90. — P. 355-367.
25. Circadian modulation of membrane properties in slices of rat suprachiasmatic nucleus / De Jen M., Hermes N., Pennartz C. // *Neuroreport.* — 1998. — № 9. — P. 3725-3729.
26. Long days enhance recognition memory and increase insulin-like growth factor 2 in the hippocampus / Dellapolla A. K., Kloehn I., Pancholi H. et al. // *Scientific Rep.* — 2017. — № 7 (1). — P. 3925.
27. Design, optimization and predictions of a coupled model of the cell cycle, circadian clock / De Maria E., Fages F., Kirk A. et al. // *Theor. Comput. Sci.* — 2011. — № 412. — P. 2108-2127.
28. Indirect projecting from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state / Denrvelher S., Semba K. // *Neuroscience.* — 2005. — № 130 (1). — P. 165-183.
29. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase / Doi M., Hirayama J., Sassone-Corsi P. // *Cell.* — 2006. — № 125 (3). — P. 497-508.
30. Sand rats see the light: short photoperiod induces a depression-like response in a diurnal rodent / Einat H., Kronfeldschor N., Eilam D. // *Behavioral. Brain Res.* — 2006. — № 173 (1). — P. 153-157.



31. Dynamic interactions mediated by nonreductant signaling mechanisms couple circadian clock neurons / Evans J. A., Leiso T. L., Castanon-Cervantes O. et al. // *Neuron*. — 2013. — № 80 (4). — P. 973-983.
32. Collective time keeping among cell of the master circadian clock / Evans J. A. // *J. of Endocrinology*. — 2016. — № 230 (1). — P. 27-49.
33. Deep brain photoreceptors control light — seeking behavior in zebrafish larvae / Fernandes A. M., Fero K., Arrenberg A. B. et al. // *Curr. Biol*. — 2012. — № 22. — P. 2042-2047.
34. The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin / Figueiro M. G., Rea M. S. // *Intern. J. of Endocrinol.* — 2010. — P. 9.
35. The role of external photoreception in the circadian system of the ruin lizard *podarcis sicula* / Foa A. // *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.* — 1993. — № 105. — P. 223-230.
36. A deiled predictive models of the mammalian circadian clock / Forger D. B., Peskin C. S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — № 100. — P. 14806-14811.
37. The mammalian circadian timing system / Galhon F., Nagoshi E., Brown S. A. et al. // *Chromosoma*. — 2004. — № 113. — P. 103-112.
38. Review post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock / Gallego M., Virshup D. M. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2007. — № 8 (2). — P. 139-142.
39. Neuroglial and synaptic rearrangements associated with photic entrainment of the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus / Girardet C., Becquet D., Blanchard M. P. et al. // *European J. of Neuroscience*. — 2010. — № 32 (12). — P. 2133-2142.
40. Daily changes in synaptic innervation of VIP neurons in the rat suprachiasmatic nucleus: contribution of glutamatergic afferents / Girardet C., Blanchard M. P., Ferracci G. et al. // *Eur J Neuroscience*. — 2010. — № 31 (2). — P. 359-370.
41. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement / Goldman B. D. // *J. Biol. Rhythms*. — 2001. — P. 283-301.
42. Spontaneous synchronization of coupled circadian oscillators / Gonze D., Bernard S., Waltermann C. et al. // *Biophys. J.* — 2005. — № 89. — P. 120-129.
43. A circadian clock in the olfactory bulb control olfactory responsivity / Granados-Fuentes D., Tseng A., Herrog E. D. // *J. Neurosci.* — 2006. — № 26. — P. 12219-12225.
44. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? / Guilding C., Piggins H. D. // *Eur. J. Neurosci.* — 2007. — № 25. — P. 3195-3216.
45. Expression of deep brain photoreceptors in the Pekin drake: a possible role in the maintenance of testicular function / Haas R., Alenciks E., Meddle S. et al. // *Poult. Sci.* — 2017. — № 96. — P. 2908-2919.
46. Cellular circadian pacemaking and the role of cytosolic rhythms / Hastings M. H., Maywood E. S., O'Neill J. S. // *Curr. Biol*. — 2008. — № 18. — P. R805-R815.
47. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus / Hastings M. H., Maywood E. S., Brancaccio M. // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2018. — № 19 (8). — P. 453-469.
48. The mammalian circadian system: a hierarchical multi—oscillator structure for generating circadian rhythm / Honma S. // *J. Physiol. Sci.* — 2018. — № 68 (3). — P. 207-219.
49. Circadian dynamics of cytosolic and nuclear Ca<sup>2+</sup> in single suprachiasmatic nucleus neurons / Ikeda M., Sugiyama T., Wallace C. S. et al. // *Neuron*. — 2003. — № 38. — P. 253-263.
50. Analysis of gene regulatory networks in the mammalian circadian rhythm / Jan J., Wang H., Liu Y. et al. // *PLoS Comput. Biol.* — 2008. — № 4. — P. 1000193.
51. Measuring seasonal time within the circadian system: regulation of the suprachiasmatic nuclei by photoperiod / Johnston J. D. // *J. Neuroendocrinol.* — 2005. — № 17 (7). — P. 459-465.
52. Coupling the circadian clock to homeostasis: the role of period in timing physiology / Kim P., Oster H., Lehnert H. et al. // *Endocr. Rev.* — 2019. — № 40 (1). — P. 66-95.
53. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock / Kornmann B., Schaad O., Bujard H. et al. // *PLoS Biol.* — 2017. — № 5. — P. e34.
54. Photoreceptive oscillators within neurons of the premammillary nucleus (PMM) and seasonal reproduction in temperate zone birds / Kosonsiriluk S., Manro L. J., Chaiworakul V. et al. // *Gen. Comparative Endocrinol.* — 2013. — № 190 (1). — P. 149-155.
55. Amphioxus homolog of Go-coupled rhodopsin and peropsin having 11-cis- and all-trans-retinal as their chromophores / Koyanagi M., Terakina A., Kubokawa K. et al. // *FEBS Lett.* — 2002. — № 531. — P. 525-528.
56. Bistable UV pigment in the lamprey pineal / Koyanagi M., Kawano E., Kinugawa Y. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2004. — № 101. — P. 6687-6691.
57. Diversity of animal opsin—based pigments and their optogenetic potential / Koyanagi M., Terakita A. // *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* — 2014. — № 1837. — P. 710-716.
58. Targeted microlesions reveal novel organization of the hamster suprachiasmatic nucleus / Kriegsfeld L. J., Le Santer J., Silver R. // *J. Neurosci.* — 2004. — № 24. — P. 2449-2457.
59. Exploring avian deep-brain photoreceptors and their role in activating the neuroendocrine regulation of gonadal development / Kuenzel W. J. // *Poult. Sci.* — 2015. — № 94. — P. 786-798.
60. Mapping the brain of the chicken (*Gallus G*), with emphasis on the septal-hypothalamic region / Kuenzel W. J. // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2018. — № 256. — P. 4-15.

61. Simulation of circadian rhythms generation in the suprachiasmatic nucleus with locally coupled self-sustained oscillators / Kunz H., Achermann Y. // *J Theor. Biol.* — 2003. — № 224. — P. 63-73.
62. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock / Lamia K. A., Storch K. F., Weits C. J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — № 105 (39). — P. 15172-15177.
63. Toward a detailed computational model for the mammalian circadian clock / Lelong J.-C., Goldbeter A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — № 100. — P. 7051-7056.
64. Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian clock network / Liu A. C., Welch D. K., Ko C. H. et al. // *Cell.* — 2007. — № 129 (3). — P. 605-616.
65. Global parameter search reveals design principles of the mammalian circadian clock / Locke J. C., Westermarck P. O., Kezamer A. et al. // *BMC Syst. Biol.* — 2008. — № 2. — P. 22.
66. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization / Lowrey P. L., Takahashi J. S. // *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2004. — № 5. — P. 407-441.
67. Role of vasoactive intestinal peptide in seasonal encoding by the suprachiasmatic nucleus clock / Lucassen E. A., van Diepen H. C., Houben T. et al. // *European J. of Neurosci.* — 2012. — № 35 (9). — P. 1466-1474.
68. A calcium flux is required for circadian rhythm generation in mammalian pacemaker neurons / Lundkvist G. B., Kwak Y., Davis E. K. et al. // *J. Neurosci.* — 2005. — № 25. — P. 7682-7686.
69. A mammalian neural tissue opsin (OPSIN5) is a deep brain photoreceptor in birds / Nakane Y., Ikegami K., Ono H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — № 107. — P. 15264-15268.
70. Marion K. R. Reproductive cues for gonadal development in temperate reptiles: temperature and photoperiod effects on the testicular cycle of the lizard *sceloporus undulatus* / Marion K. R. // *Herpetologica.* — 1982. — № 8. — P. 26-39.
71. Photoperiodically driven changes in *Fox* expression within the basal tuberal hypothalamus and medial eminence of *J. quail* / Meddle S. L., Follett B. K. // *J. Neurosci.* — 1997. — № 17. — P. 8909-8918.
72. Central control of peripheral circadian oscillators / Menaker M., Murphy Z. C., Sellix M. T. // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2013. — № 23 (5). — P. 741-746.
73. CLOCK: BMAL1 is a pioneer-like transcription factor / Menet J. S., Pescatore S., Roshash M. // *Genes&Dev.* — 2014. — № 28 (1). — P. 8-13.
74. 3rd A Model of the cell-autonomous mammalian circadian clock / Mirsky H. P., Liu A. C., Welsh D. K. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — № 106. — P. 11107-11112.
75. Cardiac clock and preclinical translation / Mistry P., Duong A., Kirshenbaum L. et al. // *Heart Fail. Clin.* — 2017. — № 13 (4). — P. 657-672.
76. The circadian visual system / Morin L. P., Allen C. N. // *Brain Res. Rev.* — 2006. — № 51. — P. 1-60.
77. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center / Nagano M., Adachi A., Nakahama K. et al. // *J. Neurosci.* — 2003. — № 23 (14). — P. 6141-6151.
78. Regional pacemakers composed of multiple oscillator neurons in the rat suprachiasmatic nucleus / Nakamura W., Honma S., Shirakawa T. et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 2001. — № 14. — P. 666-674.
79. Clock mutation lengthens the circadian period without damping rhythms in individual SCN neurons / Nakamura W., Honma S., Shirakawa T. et al. // *Nat. Neurosci.* — 2002. — № 5. — P. 399-400.
80. Estrogen directly modulates circadian rhythms of *PER2* expression in the uterus / Nakamura T. J., Sellix M. T., Menaker M. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol Metabol.* — 2008. — № 295. — P. E1025-E1031.
81. Vasoactive intestinal polypeptide induces *per1* and *per2* gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus late at night / Nielsen H. S., Hannibal J., Fahrenkrug J. // *Eur. J. Neurosci.* — 2002. — № 15. — P. 570-574.
82. Membranes, ions, and clock: testing the NSH model of the circadian oscillator / Nitabach M. N., Holmes T. C., Blau J. // *Methods Enzymol.* — 2005. — № 393. — P. 682-693.
83. Constant light desynchronizes mammalian clock neurons / Ohta H., Yamazaki S., Mc Mahon D. C. // *Nature Neurosci.* — 2005. — № 30. — P. 30.
84. cAMP — dependent signaling as a core component of the mammalian circadian pacemaker / O'Neill J. S., May Wood E. S., Cheshan J. E. et al. // *Science.* — 2008. — № 320. — P. 949-953.
85. The essential role of cAMP/Ca<sup>2+</sup> signalling in mammalian circadian timekeeping / O'Neill J. S., Reddy A. B. // *Biochem. Soc. Transl.* — 2012. — № 40 (1). — P. 44-50.
86. Cancer chronotherapeutics: experimental, theoretical, and clinical aspects / Ortiz-Tudela E., Mteyrek A., Ballestra A. et al. // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2013. — № 217. — P. 261-288.
87. VIP receptor control excitability of suprachiasmatic nuclei neurons / Pakhotin P., Harmar A. J., Verkhatsky A. et al. // *Pflugers Arch.* — 2006. — № 452. — P. 7-15.
88. Regulation of vernal migration in Gambel's white-crowned sparrows: role of thyroxine and triiodothyronine / Perez J. H., Furlow J. D., Wingfield J. C. et al. // *Horm. Behav.* — 2016. — № 84. — P. 50-56.
89. Effects of thyroid hormone manipulation on pre-nuptial molt, luteinizing hormone and testicular growth in male white-crowned sparrows (*Zonotrichia leucophrys gambelii*) / Perez J. H., Meddle S. L., Wingfield J. C. et al. // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2018. — № 255. — P. 12-18.

90. A comparative perspective in extra-retinal photoreception / Perez J. H., Tola E., Dunn I. C. et al. // *Trends in Endocrin.&Metabol.* — 2019. — № 30 (1). — P. 39-53.
91. Immunolesion of melanopsin neurons causes gonadal regression in Pekin drakes (*Anas platyrhynchos domestica*) / Potter H., Alenciks F., Frazier K. et al. // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2017. — № 15. — P. 16-22.
92. Photoperiod-induced neuroplasticity in the circadian system / Porcn A., Riddle M., Dulcis D. S. et al. // *Neural Plast.* — 2018. — Режим доступу: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/5147585/>.
93. GABA regulation of circadian to light. I. Involvement of GABAA-benzodiazepine and GABAB receptors / Ralf M. R., Menaker M. // *J. of Neuroscience.* — 1989. — № 9 (8). — P. 2858-2865.
94. Peripheral circadian clock in the vasculature / Reilly D. F., Westgade E. J., Fitz Gerald G. A. // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2007. — № 27 (8). — P. 1694-1705.
95. Crosstalk between metabolism and circadian clock / Reinke H., Asher G. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2019. — № 20 (4). — P. 227-241.
96. Putative melatonin receptors in a human biological clock / Reppert S., Weaver D., Rivkees S. et al. // *Science.* — 1988. — № 242 (4875). — P. 78-81.
97. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function / Sato T. K., Yamada R. G., Ukai H. et al. // *Nat. Genet.* — 2006. — № 38 (3). — P. 312-319.
98. Circadian clock, obesity and cardiometabolic function / Scott E. M. // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2015. — № 1. — P. 84-89.
99. Genome-wide analysis of cAMP-response element binding protein occupancy, phosphorylation, and target gene activation in human tissue / Shang X., Odom D. T., Koo S. H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — № 102 (12). — P. 4459-4464.
100. Genetics and neurobiology of circadian clock in mammals / Sieppka S. M., Yoo S. H., Park J. et al. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* — 2007. — № 72. — P. 253-259.
101. Spitzer N. C. Neurotransmitter switching? No surprise / Spitzer N. C. // *Neuron.* — 2015. — № 86 (5). — P. 1131-1144.
102. Spitzer N. C. Neurotransmitter switching in the developing and adult brain / Spitzer N. C. // *Annu Rev. Neurosci.* — 2017. — № 40. — P. 1-19.
103. Disruption of neuropsin mRNA expression via RNA interference facilitates the photoinduced increase in thyrotropin—stimulating subunit  $\beta$  in birds / Stevenson T. J., Ball G. F. // *Eur. J. Neurosci.* — 2012. — № 36. — P. 2859-2865.
104. Neural control of daily and seasonal timing of songbird migration / Stevenson T. J., Kumar V. // *J. Comp. Physiol. A.* — 2017. — № 203. — P. 399-405.
105. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding / Stokkan K. A., Yamazaki S., Tei H. et al. // *Science.* — 2001. — № 291. — P. 490-493.
106. Intrinsic circadian clock of the mammalian retina: importance for retinal processing of visual information / Storch K. F., Paz C., Signorovitch J. et al. // *Cell.* — 2007. — № 130 (4). — P. 730-741.
107. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease / Takahashi J. S., Hong H. K., Ko C. H. et al. // *Nat. Rev. Genet.* — 2008. — № 9. — P. 764-775.
108. Systemic level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks / Ueda H. R., Hayashi S., Chen W. et al. // *Nat. Genet.* — 2005. — № 37 (2). — P. 187-192.
109. Melatonin generates an outward potassium current in rat suprachiasmatic nucleus neurons in vitro independent of their circadian rhythm / Vanden Top M., Buijs R. M., Ruitjer J. M. et al. // *Neuroscience.* — 2001. — № 107 (1). — P. 99-108.
110. Seasonal encoding by the circadian pacemaker of the SCN / Vander Leest H. T., Honben T., Michel S. et al. // *Current Biol.* — 2017. — № 17 (5). — P. 468-473.
111. Light-dependent motor activity and photonegative behavior in the eel (*Anguilla anguilla* L.) / Van Veen Th., Hartwig H. G., Muller K. // *J. Comp. Physiol.* — 1976. — № 111. — P. 209-219.
112. Sympathetic input modulates, but does not determine, phase of peripheral circadian oscillators / Vujovic N., Davidson A. J., Menaker M. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comput. Physiol.* — 2008. — № 295. — P. R355-R360.
113. Photoperiod alters fear responses and basolateral amygdala neuronal spine density in white-footed mice (*Peromyscus leucopus*) / Walton J. C., Haim A., Spieldenner J. M., Nelson R. J. // *Behavioural Brain Res.* — 2012. — № 233 (2). — P. 345-350.
114. cAMP-regulated dynamics of the mammalian circadian clock / Wang J., Zhou T. // *Biosystems.* — 2010. — № 101 (2). — P. 136-143.
115. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms / Welsh D. K., Logothetic D. E., Meister M. et al. // *Neuron.* — 1995. — № 14. — P. 697-706.
116. Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression / Welsh D. K., Yoo S. H., Liu A. C. et al. // *Curr Biol.* — 2014. — № 14. — P. 2289-2295.
117. Suprachiasmatic Nucleus: cell autonomy and network properties / Welsh D. K., Takahashi J. S., Kay S. A. // *Annu. Rev. Physiol.* — 2010. — № 72. — P. 551-577.
118. The thyroidectomy variable effects seasonality in female American tree sparrows (*Spizella arborea*) / Wieselthier A. S., Van Tienhoven A. // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 1999. — № 114. — P. 425-430.
119. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats / Yamazaki S., Numano R., Abe M. et al. // *Science.* — 2000. — № 288. — P. 682-685.

120. Exploring spatiotemporal organization of SCN circuits / Yan L., Karatsoreos I., Lesauter J. et al. // *Cold Spring Harb. Symp. Quantum Biol.* — 2007. — № 72. — P. 527-541.
121. PERIOD2: LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues / Yoo S. H., Yamazaki S., Lowrey R. L. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004 — № 101 (15). — P. 5339-5346.
122. Computational mechanisms of pulse-coupled neural networks: A comprehensive review / Zhan K., Shi J., Wang H., Xie Y., Li Q. // *Archives of Computational Methods in Engineering.* — 2017. — № 24 (3). — P. 573-588.
123. New spiking cortical model for invariant texture retrieval and image processing / Zhan K., Zhang H. J., Ma Y. D. et al. // *IEEE Trans. on neural networks.* — 2009. — T. 20, № 12. — P. 1980-1986.
10. Barnes, A. K., Smith, S. B., Datta, S. (2017). Beyond emotional and spatial processes: cognitive dysfunction in a depressive phenotype produced by long photoperiod exposure. *PLoS One*, 12 (1), e0170032.
11. Bass, J. (2016). Circadian mechanisms in bioenergetics and cell metabolism. In Book: Sassone-Corsi P, Christen Y. (Eds.). *A Time For Metabolism And Hormones. Chan (Ch): Springer.*
12. Bernard, S., Gonze, D., Cajavec B., et al. (2007). Synchronization-induced rhythmicity of circadian oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS Comput. Biol.*, 3, 68.
13. Bolliet, V. (2001). Demand-feeding rhythm in rainbow trout and European catfish. synchronisation by photoperiod and food availability. *Physiol. Behav.*, 73, 625-33.
14. Bonmati-Carrion, M. A., Arguelles-Prieto, R., Martinez-Madrid, M. J. (2014). Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int. J. Mol. Sci.*, 15 (12), 23448-500.
15. Bordyugov, G., Westermark, P. O., Koreneic, A., et al. (2013). Mathematical modeling in chronobiology. *Handb Exp. Pharmacol.*, 217, 335-7.
16. Brown, S. A., Zumbern, G., Flenry-Olela, F., et al. (2002). Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Curr. Biol.*, 12, 1574-83.
17. Chanrasia, S. S., Rollag, M. D., Jiang, G., et al. (2005). Molecular cloning, localization and circadian expression of chicken melanopsin (OPN4): differential regulation of expression in pineal and retinal cell types. *J Neurochem.*, 92 (1). 158-70.
18. Ciarleglio, C. M., Gamble, K. L., Axley, J. C., et al. (2009). Population encoding by circadian clock neurons organized. *J. Neurosci.*, 29 (6), 1670-76.
19. Coomans, C. P., Ramkinsoensing, A., Meijer, J. H. (2015). The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front. In Neuroendocr.*, 37, 29-42.
20. Cribbet, M. R., Logan, R. W., Edwards M. D., et al. (2016). Circadian rhythm and metabolism: from the brain to the gut and back again. *Ann. N.-Y. Acad. Sci. USA*, 1385 (1), 21-40.
21. Currie, S. P., Doherty, G. H., Sillar, K. T. (2016). Deep-brain photoreception links luminance detection to motor output in *Xenopus* frog tadpoles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 6053-58.
22. Carcia-Fernandez, J. M., Cernuda, C. R., Davies, W. L., et al. (2015). The hypothalamic photoreceptors regulating seasonal reproduction. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 37, 13-28.
23. Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., et al. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.*, 14 (23), 2950-2961.
24. Dawson, A. (2002). Photoperiodic control of the annual cycle in birds and comparison with mammals. *Ardea.*, 90, 355-67.



25. De Jen, M., Hermes, N., Pennartz, C. (1998). Circadian modulation of membrane properties in slices of rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport.*, 9, 3725-29.
26. Dellapolla, A. K., Kloehn, I., Pancholi, H., et al. (2017). Long days enhance recognition memory and increase insulin-like growth factor 2 in the hippocampus. *Scientific Rep.*, 7 (1), 3925.
27. De Maria, E., Fages, F., Kirk, A., et al. (2011). Design, optimization and predictions of a coupled model of the cell cycle, circadian clock. *Theor. Comput. Sci.*, 412, 2108-27.
28. Denrvclher, S., Semba, K. (2005). Indirect projecting from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*, 130 (1), 165-83.
29. Doi, M., Hirayama, J., Sassone-Corsi, P. (2006). Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. *Cell*, 125 (3), 497-508.
30. Einat, H., Kronfeldschor, N., Eilam, D. (2006). Sand rats see the light: short photoperiod induces a depression-like response in a diurnal rodent. *Behavioral. Brain Res.*, 173 (1), 153-7.
31. Evans, J. A., Leiso, T. L., Castanon-Cervantes, O., et al. (2013). Dynamic interactions mediated by nonreductant signaling mechanisms couple circadian clock neurons. *Neuron.*, 80 (4), 973-983.
32. Evans, J. A. (2016). Collective time keeping among cell of the master circadian clock. *J. of Endocrinology*, 230 (1), 27-49.
33. Fernandes, A. M., Fero, K., Arrenberg, A. B., et al. (2012). Deep brain photoreceptors control light-seeking behavior in zebrafish larvae. *Curr. Biol.*, 22, 2042-47.
34. Figueiro, M. G., Rea, M. S. (2010). The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin. *Intern. J. of Endocrinol.*, 9.
35. Foa, A. (1993). The role of external photoreception in the circadian system of the ruin lizard podarcis sicula. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.*, 105, 223-30.
36. Forger, D. B., Peskin, C. S. (2003). A deiled predictive models of the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 14806-811.
37. Galhon, F., Nagoshi, E., Brown, S. A., et al. (2004). The mammalian circadian timing system. *Chromosoma*, 113, 103-12.
38. Gallego, M., Virshup, D. M. (2007). Review post—translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 8 (2), 139-42.
39. Girardet, C., Becquet, D., Blanchard, M. P., et al. (2010). Neuroglial and synaptic rearrangements associated with photic entrainment of the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus. *European J. of Neuroscience*, 32 (12), 2133-42.
40. Girardet, C., Blanchard, M. P., Ferracci, G., et al. (2010). Daily changes in synaptic innervation of VIP neurons in the rat suprachiasmatic nucleus: contribution of glutamatergic afferents. *Eur J Neuroscience*, 31 (2), 359-70.
41. Goldman, B. D. (2001). Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J. Biol. Rhythms.*, 283-301.
42. Gonze, D., Bernard, S., Waltermann, C., et al. (2005). Spontaneous synchronization of coupled circadian oscillators. *Biophys. J.*, 89, 120-29.
43. Granados—Fuentes, D., Tseng, A., Herrog, E. D. (2006). A circadian clock in the olfactory bulb control olfactory responsivity. *J. Neurosci.*, 26, 12219-25.
44. Guilding, C., Piggins, H. D. (2007). Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur. J. Neurosci.*, 25, 3195-216.
45. Haas, R., Alenciks, E., Meddle, S., et al. (2017). Expression of deep brain photoreceptors in the Pekin drake: a possible role in the maintenance of testicular function. *Poult. Sci.*, 96, 2908-19.
46. Hastings, M. H., Maywood, E. S., O'Neill, J. S. (2008) Cellular circadian pacemaking and the role of cytosolic rhythms. *Curr. Biol.*, 18, 805-15.
47. Hastings, M. H., Maywood, E. S., Brancaccio, M. (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat. Rev. Neurosci.*, 19 (8), 453-69.
48. Honma S. (2018). The mammalian circadian system: a hierarchical multi—oscillator structure for generating circadian rhythm. *J. Physiol. Sci.*, 68 (3), 207-19.
49. Ikeda, M., Sugiyama, T., Wallace, C. S., et al. (2003). Circadian dynamics of cytosolic and nuclear Ca<sup>2+</sup> in single suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuron.*, 38, 253-63.
50. Jan, J., Wang, H., Liu, Y., et al. (2008). Analysis of gene regulatory networks in the mammalian circadian rhythm. *PLoS Comput. Biol.*, 4, 1000193.
51. Johnston, J. D. (2005). Measuring seasonal time within the circadian system: regulation of the suprachiasmatic nuclei by photoperiod. *J. Neuroendocrinol.*, 17 (7), 459-65.
52. Kim, P., Oster, H., Lehnert, H., et al. (2019). Coupling the circadian clock to homeostasis: the role of period in timing physiology. *Endocr. Rev.*, 40 (1), 66-95.
53. Kornmann, B., Schaad, O., Bujard, H., et al. (2017). System—driven and oscillator—dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol.*, 5, 34.
54. Kosonsiriluk, S., Manro, L. J., Chaiworakul, V., et al. (2013). Photoreceptive oscillators within neurons of the premamillary nucleus (PMM) and seasonal reproduction in temperate zone birds. *Gen. Comparative Endocrinol.*, 190 (1), 149-55.
55. Koyanagi, M., Terakina, A., Kubokawa, K., et al. (2002). Amphioxus homolog of Go-coupled rhodopsin and peropsin having 11-cis- and all-trans-retinal as their chromophores. *FEBS Lett.*, 531, 525-8.

56. Koyanagi, M., Kawano, E., Kinugawa, Y., et al. (2004). Bistable UV pigment in the lamprey pineal. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 101, 6687-91.
57. Koyanagi, M., Terakita, A. (2014). Diversity of animal opsin-based pigments and their optogenetic potential. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.*, 1837, 710-16.
58. Kriegsfeld, L. J., Le Santer, J., Silver R. (2004). Targeted microlesions reveal novel organization of the hamster suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci.*, 24, 2449-57.
59. Kuenzel, W. J. (2015). Exploring avian deep-brain photoreceptors and their role in activating the neuroendocrine regulation of gonadal development. *Poult. Sci.*, 94, 786-98.
60. Kuenzel, W. J. (2018). Mapping the brain of the chicken (Gallus G), with emphasis on the septal—hypothalamic region. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 256, 4-15.
61. Kunz, H., Achermann, Y. (2003). Simulation of circadian rhythms generation in the suprachiasmatic nucleus with locally coupled self-sustained oscillators. *J Theor. Biol.*, 224, 63-73.
62. Lamia, K. A., Storch, K. F., Weits, C. J. (2008). Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105 (39), 15172-77.
63. Lelong, J.-C., Goldbeter, A. (2003). Toward a detailed computational model for the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 100, 7051-56.
64. Liu, A. C., Welch, D. K., Ko, C. H., et al. (2007). Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian clock network. *Cell*, 129 (3), 605-16.
65. Locke, J. C., Westermark, P. O., Kezamer, A., et al. (2008). Global parameter search reveals design principles of the mammalian circadian clock. *BMC Syst. Biol.*, 2, 22.
66. Lowrey, P. L., Takahashi, J. S. (2004). Mammalian circadian biology: elucidating genome—wide levels of temporal organization. *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.*, 5, 407-41.
67. Lucassen, E. A., van Diepen, H. C., Houben, T., et al. (2012). Role of vasoactive intestinal peptide in seasonal encoding by the suprachiasmatic nucleus clock. *European J. of Neurosci.*, 35 (9), 1466-74.
68. Lundkvist, G. B., Kwak, Y., Davis, E. K., et al. (2005). A calcium flux is required for circadian rhythm generation in mammalian pacemaker neurons. *J. Neurosci.*, 25, 7682-86.
69. Nakane, Y., Ikegami, K., Ono, H., et al. (2010). A mammalian neural tissue opsin (OPSIN5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 15264-68.
70. Marion, K. R. (1982). Reproductive cues for gonadal development in temperate reptiles: temperature and photoperiod effects on the testicular cycle of the lizard *sceloporus undulates*. *Herpetologica*, 38, 26-39.
71. Meddle, S. L., Follett, B. K. (1997). Photoperiodically driven changes in Foc expression within the basal tuberal hypothalamus and medial eminence of *J. quail*. *J. Neurosci.*, 17, 8909-18.
72. Menaker, M., Murphy, Z. C., Sellix, M. T. (2013). Central control of peripheral circadian oscillators. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 23 (5), 741-46.
73. Menet, J. S., Pescatore, S., Roshash, M. (2014). CLOCK: BMAL1 is a pioneer-like transcription factor. *Genes&Dev.*, 28 (1), 8-13.
74. Mirsky, H. P., Liu, A. C., Welsh, D. K., et al. (2009). 3rd A Model of the cell-autonomous mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 11107-12.
75. Mistry, P., Duong, A., Kirshenbaum, L., et al. (2017). Cardiac clock and preclinical translation. *Heart Fail. Clin.*, 13 (4), 657-72.
76. Morin, L. P., Allen, C. N. (2006). The circadian visual system. *Brain Res. Rev.*, 51, 1-60.
77. Nagano, M., Adachi, A., Nakahama, K., et al. (2003). An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J. Neurosci.*, 23 (14), 6141-51.
78. Nakamura, W., Honma, S., Shirakawa, T., et al. (2001). Regional pacemakers composed of multiple oscillator neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.*, 14, 666-74.
79. Nakamura, W., Honma, S., Shirakawa, T., et al. (2002). Clock mutation lengthens the circadian period without damping rhythms in individual SCN neurons. *Nat. Neurosci.*, 5, 399-400.
80. Nakamura, T. J., Sellix, M. T., Menaker, M., et al. (2008). Estrogen directly modulates circadian rhythms of PER2 expression in the uterus. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metabol.*, 295, 1025-31.
81. Nielsen, H. S., Hannibal, J., Fahrenkrug, J. (2002). Vasoactive intestinal polypeptide induces per1 and per2 gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus late at night. *Eur. J. Neurosci.*, 15, 570-4.
82. Nitabach, M. N., Holmes, T. C., Blau, J. (2005). Membranes, ions, and clock: testing the NSH model of the circadian oscillator. *Methods Enzymol.*, 393, 682-93.
83. Ohta, H., Yamazaki, S., Mc Mahon, D. C. (2005). Constant light desynchronizes mammalian clock neurons. *Nature Neurosci.*, 30, 30.
84. O'Neill, J. S., May Wood, E. S., Cheshan, J. E., et al. (2008). cAMP-dependent signaling as a core component of the mammalian circadian pacemaker. *Science*, 320, 949-53.
85. O'Neill, J. S., Reddy, A. B. (2012). The essential role of cAMP/Ca<sup>2+</sup> signalling in mammalian circadian timekeeping. *Biochem. Soc. Transl.*, 40 (1), 44-50.
86. Ortiz-Tudela, E., Mteyrek, A., Ballestra, A., et al. (2013). Cancer chronotherapeutics: experimental, theoretical, and clinical aspects. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 217, 261-88.
87. Pakhotin, P., Harmar, A. J., Verkhatsky, A., et al. (2006). VIP receptor control excitability of suprachiasmatic nuclei neurons. *Pflugers Arch.*, 452, 7-15.

88. Perez, J. H., Furlow, J. D., Wingfield, J. C., et al. (2016). Regulation of vernal migration in Gambel's white-crowned sparrows: role of thyroxine and triiodothyronine. *Horm. Behav.*, 84, 50-6.
89. Perez, J. H., Meddle, S. L., Wingfield, J. C., et al. (2018). Effects of thyroid hormone manipulation on pre-nuptial molt, luteinizing hormone and testicular growth in male white-crowned sparrows (*Zonotrichia leucophrys gambelii*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 255, 12-8.
90. Perez, J. H., Tola, E., Dunn, I. C., et al. (2019). A comparative perspective in extra-retinal photoreception. *Trends in Endocrin.&Metabol.*, 30 (1), 39-53.
91. Potter, H., Alenciks, F., Frazier, K., et al. (2017). Immunolesion of melanopsin neurons causes gonadal regression in Pekin drakes (*Anas platyrhynchos domestica*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 15, 16-22.
92. Porcn, A., Riddle, M., Dulcis, D. S., et al. (2018). Photoperiod-induced neuroplasticity in the circadian system. *Neural Plast.* URL: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/5147585/>.
93. Ralf, M. R., Menaker, M. (1989). GABA regulation of circadian to light. I. Involvement of GABA-benzodiazepine and GABAB receptors. *J. Of Neuroscience*, 9 (8), 2858-65.
94. Reilly, D. F., Westgale, E. J., Fitz Gerald, G. A. (2007). Peripheral circadian clock in the vasculature. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 27 (8), 1694-705.
95. Reinke, H., Asher, G. (2019). Crosstalk between metabolism and circadian clock. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 20 (4), 227-241.
96. Reppert, S., Weaver, D., Rivkees, S., et al. (1988). Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science*, 242 (4875), 78-81.
97. Sato, T. K., Yamada, R. G., Ukai, H., et al. (2006). Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nat. Genet.*, 38 (3), 312-319.
98. Scott, E. M. (2015). Circadian clock, obesity and cardiometabolic function. *Diabetes Obes. Metabol.*, Suppl. 1, 84-89.
99. Shang, X., Odom, D. T., Koo, S. H., et al. (2005). Genome-wide analysis of cAMP-response element binding protein occupancy, phosphorylation, and target gene activation in human tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 (12), 4459-64.
100. Siepkka, S. M., Yoo, S. H., Park, J., et al. (2007). Genetics and neurobiology of circadian clock in mammals. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 72, 253-9.
101. Spitzer, N. C. (2015). Neurotransmitter switching? No surprise. *Neuron.*, 86 (5), 1131-44.
102. Spitzer, N. C. (2017). Neurotransmitter switching in the developing and adult brain. *Annu Rev. Neurosci.*, 40, 1-19.
103. Stevenson, T. J., Ball, G. F. (2012). Disruption of neuropsin mRNA expression via RNA interference facilitates the photoinduced increase in thyrotropin-stimulating subunit  $\beta$  in birds. *Eur. J. Neurosci.*, 36, 2859-65.
104. Stevenson, T. J., Kumar, V. (2017). Neural control of daily and seasonal timing of songbird migration. *J. Comp. Physiol. A.*, 203, 399-405.
105. Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H. et al. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291, 490-3.
106. Storch, K. F., Paz, C., Signorovitch, J., et al. (2007). Intrinsic circadian clock of the mammalian retina: importance for retinal processing of visual information. *Cell*, 130 (4), 730-41.
107. Takahashi, J. S., Hong, H. K., Ko, C. H., et al. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat. Rev. Genet.*, 9, 764-75.
108. Ueda, H. R., Hayashi, S., Chen, W., et al. (2005). Systemic level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. *Nat. Genet.*, 37 (2), 187-92.
109. Vanden, Top M., Buijs, R. M., Ruitjer, J. M., et al. (2001). Melatonin generates an outward potassium current in rat suprachiasmatic nucleus neurons in vitro independent of their circadian rhythm. *Neuroscience*, 107 (1), 99-108.
110. Vander, Leest, H. T., Honben, T., Michel, S., et al. (2017). Seasonal encoding by the circadian pacemaker of the SCN. *Current Biol.*, 17 (5), 468-73.
111. Van Veen, T. (1976). Light—dependent motor activity and photonegative behavior in the eel (*Anguilla anguilla* L.). *J. Comp. Physiol.*, 111, 209-19.
112. Vujovic, N., Davidson, A. J., Menaker, M. (2008). Sympathetic input modulates, but does not determine, phase of peripheral circadian oscillators. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comput. Physiol.*, 295, 355-60.
113. Walton, J. C., Haim, A., Spielfenner, J. M., Nelson, R. J. (2012). Photoperiod alters fear responses and basolateral amygdala neuronal spine density in white-footed mice (*Peromyscus leucopus*). *Behavioural Brain Res.*, 233 (2), 345-50.
114. Wang, J., Zhou, T. (2010). cAMP-regulated dynamics of the mammalian circadian clock. *Biosystems*, 101 (2), 136-43.
115. Welsh, D. K., Logothetic, D. E., Meister, M., et al. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14, 697-706.
116. Welsh, D., K., Yoo, S. H., Liu, A. C., et al. (2014). Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression. *Curr Biol.*, 14, 2289-95.
117. Welsh, D. K., Takahashi, J. S., Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic Nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu. Rev. Physiol.*, 72, 551-77.
118. Wieselthier, A. S., Van Tienhoven, A. (1999). The thyroidectomy variable effects seasonality in female American tree sparrows (*Spizella arborea*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1114, 425-30.

119. Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., et al. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288, 682-85.
120. Yan, L., Karatsoreos, I., Lesauter, J., et al. (2007). Exploring spatiotemporal organization of SCN circuits. *Cold Spring Harb. Symp. Quantum Biol.*, 72, 527-41.
121. Yoo, S. H., Yamazaki, S., Lowrey, R. L., et al. (2004). PERIOD2: LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 (15), 5339-46.
122. Zhan, K., Shi, J., Wang, H., Xie, Y., Li, Q. (2017). Computational mechanisms of pulse-coupled neural networks: A comprehensive review. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 24 (3), 573-88.
123. Zhan, K., Zhang, H. J., Ma, Y. D. et al. (2009). New spiking cortical model for invariant texture retrieval and image processing. *IEEE Trans. on neural networks*, 20 (12), 1980-86.