

16. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy / N. Kahric-Janjic, S.J. Soldin, O.P. Soldin [et al.] // Thyroid. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 303-311.
17. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism / M. Abalovich, G. Alcaraz, J. Kleiman-Rubinshtein [et al.] // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1175-1178.
18. Thyroid function and human reproductive health / G.E. Krassas, K. Poppe, D. Glinde [et al.] // Endocr. Rev. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 702-755.
19. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies / R. Negro, G. Greco, T. Mangieri [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 1263-1268.
20. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy / R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1699-1707.

## ГИПОТИРЕОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

*Н.В. Пашковская*

**Резюме.** В статье представлены данные об особенностях течения гипотиреоза во время беременности и в послеродовом периоде, а также приведена информация о современных подходах к диагностике, лечению и профилактике этого заболевания у беременных согласно последних мировых рекомендаций, разработанных с позиций доказательной медицины.

**Ключевые слова:** беременность, гипотиреоз.

## HYPOTHYROIDISM AND PREGNANCY

*N.V. Pashkovska*

**Abstract.** The article presents data on the peculiarities of hypothyroidism course during pregnancy and the postpartum period, and provides information on the current approaches to diagnosis, treatment and prevention of this disease in pregnant women, according to the latest international recommendations developed from positions of evidence based medicine.

**Key words:** pregnancy, hypothyroidism.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензенти: проф. В.І. Паньків

проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 168-172

Надійшла до редакції 09.01.2014 року

© Н.В. Пашковська, 2014

УДК 612.017.2:577.175.3:575.113.1

*В.П. Пішак, Р.С. Булик, К.В. Власова*

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЧАСОВОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ У ССАВЦІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** В огляді представлені сучасні дані про перебіг фізіологічних процесів, що контролюються системою циркадіанного годинника. Порушення роботи цих механізмів може спричинювати розлади у функ-

ціонуванні сигнальних каскадів у клітинах і призводити до виникнення патологічних процесів.

**Ключові слова:** біоритми, часові гени, мелатонін, гіпоталамус.

**Вступ.** Біологічний годинник (БГ) контролює різні поведінкові і фізіологічні процеси, що становлять важливу генетично запрограмовану адаптацію до змін навколишнього середовища [7, 15, 20].

У хребетних центральна регуляція циркадіанних ритмів на рівні цілого організму пов'язана з проміжним мозком. Вважають, що більш високі рівні біологічного годинника, який регулюється на основі зворотного зв'язку циркадіанних ритмів, локалізований у гіпоталамусі і функціо-

нує за принципом мембранної моделі, тоді як клітинні цикли здійснюються на основі моделі хронона [1, 21].

Ідея про ключову роль гіпоталамуса, як диспетчера вікових змін, розроблена В.М. Дільманом (1987 р.) в його «Елевацийній гіпотезі старіння», згідно з якою провідна роль у виникненні вікових змін у ссавців належить зміні порогового рівня чутливості гіпоталамуса до гомеостатичних сигналів.

© В.П. Пішак, Р.С. Булик, К.В. Власова, 2014

Можливість використання молекул ДНК (хрономер), як «лічильника» біологічного часу в клітинах мозку, вперше сформульована у 2003 р. А.М. Оловніковим («Редусомна гіпотеза старіння і контролю за ходом біологічного годинника в індивідуальному розвитку»).

Згідно з гіпотезою В. Голуб («Циркадіанна і метаболічна системи контролю біологічного часу в онтогенезі ссавців»), сформульованою в 2011р., весь цикл індивідуального розвитку ссавців розділений на окремі етапи – вікові періоди, а управління їх послідовною зміною належить ЦНС і, в першу чергу, гіпоталамусу. Передбачається, що ЦНС, у цілому, і гіпоталамус, зокрема, здійснюють відлік часу, залежно від зовнішніх умов, з використанням або циркадіанного, або метаболічного «лічильника».

Період активності людини пов'язаний з обертанням Землі, проте фазовий зсув між внутрішнім відліком часу і зовнішніми факторами змінюється від індивіда до індивіда, тому деякі люди відносять себе до жайворонків, у той час як інші називають себе совами. Порушення звичного фазового зсуву порушує нормальну активність. Кожен день багато людей здійснюють по-

дібний експеримент, швидко змінюючи геофізичну довготу місця перебування, тому може знадобитися до декількох днів для відновлення звичного добового ритму.

Циркадіанна система включає в себе три ключові компоненти:

- ендогенний "годинник", що генерує циркадіанний ритм;
- аферентний шлях, що визначає циркадіанний ритм щодо астрофізичного дня;
- еферентний шлях, що розподіляє сигнали від центрального генератора до периферичних органів [2].

Періодична зміна дня і ночі (фотоперіодизм) забезпечує формування біологічних ритмів [15]. Порушення їх роботи викликають різні захворювання – від розумових розладів і розладів сну до раку [3, 24, 36].

Одним з основних первинних періодичних чинників є світло. Це чітко простежується у всіх живих організмах від найпростіших до людини. Його компонентами виступають інтенсивність, довжина хвилі, ступінь поляризації, спрямованість і тривалість фотоперіоду. Світло є визнача-

Таблиця 1

## Чинники, що впливають на рівень мелатоніну

Рівень мелатоніну	
Підвищують	Знижують
темрява, триптофан, нікотинова кислота (вітамін В <sub>3</sub> ) і піридоксин (вітамін В <sub>6</sub> ), кальцій і магній, деякі антидепресанти (інгібітори MAO), медитація, раціон із зниженою калорійністю	нічне освітлення, високі дози вітаміну В <sub>12</sub> , кофеїн (кава, чай, напої типу кока-коли), куріння, деякі ліки: парацетамол, резерпін, прозак (антидепресант), дексаметазон, нестероїдні протизапальні засоби, β-адреноблокатори (атенолол), блокатори кальцієвих каналів (ніфідипін), алкоголь (випитий близько 19 години)

Таблиця 2

## Гени циркадіанних ритмів (часові гени) ссавців (за: В.Н.Анисимов, 2008)

Ген	Властивості
<i>Period1 (Per1)</i> <i>Period2 (Per2)</i> <i>Period3 (Per3)</i>	Мутації порушують ритми в гризунів і людини. Фізично асоційовані з CRY і білками PER. Позитивний регулятор <i>Bmal1</i>
<i>Cryptochrome 1 (Cry 1)</i> <i>Cryptochrome 2 (Cry 2)</i>	Мутації порушують ритми в гризунів. Фізично асоційований і стабілізує PER. Негативний регулятор транскрипції <i>Per</i>
<i>Circadian locomotor output cycles kaput (Clock)</i>	Мутації порушують ритми в гризунів. Фізично асоційований із BMAL1. Зв'язується з E-боксами і промотує транскрипцію <i>Per</i> і <i>Cry</i>
<i>Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator [ARNT]-like protein 1 (Bmal1/Mop3)</i>	Мутації порушують ритми в гризунів. Експресується ритмічно. Фізично асоційований із CLOCK. Зв'язується з E-боксами і промотує транскрипцію <i>Per</i> і <i>Cry</i>
<i>Casein kinase 1 ε (CK 1ε)</i>	Мутації порушують ритми в гризунів. У хом'ячків порушується мутацією <i>tau</i> . Протеїнкіназа. Фізично асоційований і фосфорилує PER. Порушує стабільність PER і локалізацію в ядрі
<i>Dec1 (Stral3/Sharp2/BHLHB2); Dec2 (Sharp1/BHLHB3)</i>	Основний чинник транскрипції спіраль – петля – спіраль, пригнічує Clock. Bmal1-індукований промотор трансактивації <i>Per1</i> миші шляхом прямої білок-білок взаємодії з Bmal1 чи/та завершення для E-box елементів
<i>Timeless (mTim)</i>	Виключення <i>dTim</i> порушує ритм нейрональної активності СХЯ і рівень кіркових часових елементів. Зв'язаний із PER в осциляції клітин СХЯ

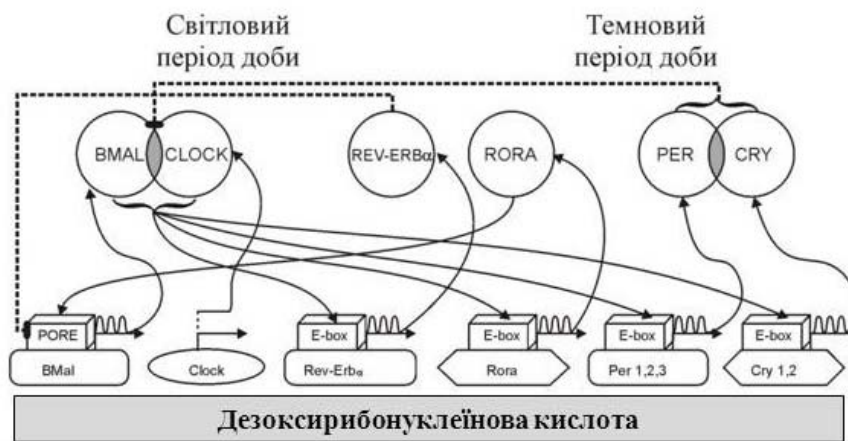


Рис. Основні петлі негативного зворотного зв'язку генетичного механізму (за: Д.Г. Губин, 2012)

льним у забезпеченні біологічних ритмів – добових, місячних, сезонних [11].

Робота в нічні години найбільше десинхронізує ритмічну діяльність, оскільки пов'язана з недостатнім сном протягом часу, передбачуваного для відпочинку [15]. Негативний вплив освітлення вночі підтверджується особливостями ритмічності біосинтезу індоламіну (мелатоніну і 5-метокситриптофолу) шишкоподібною залозою людини, характер якої залежить від сезонних змін тривалості світлової фази доби [21, 33, 40]. Екстрапінеальна продукція мелатоніну здійснюється клітинами печінки, нирок, надниркових залоз, жовчного міхура, яєчників, ендометрія, плаценти, ендотелія, тимуса, крові (лейкоцитами, тромбоцитами), червоподібного відростка кишечника та іншими відділами шлунково-кишкового тракту [2].

Відзначено, що навіть світло від Місяця, інтенсивність якого не перевищує 0,2 лк, може викликати фотоперіодичний ефект, навіть незначне збільшення (на 0,1 %) сонячної енергії модифікує геном/епігеном людини і викликає зміни, які скорочують тривалість життя [4, 11, 21]. І навпаки, утримання тварин у темряві підвищує вироблення мелатоніну (МТ), викликає антігонадотропний ефект і затримує статевий розвиток [15, 16, 21].

Ефекти тривалого освітлення супроводжуються пригніченням синтезу і секреції МТ, універсального ендогенного адаптогена; збільшенням синтезу і секреції пролактину; підвищенням порогу чутливості гіпоталамуса до гальмування естрогенами; індукуванням ановуляції і утворення кіст; посиленням утворення активних форм кисню [15, 21].

Світлова інформація, що сприймається фоторецепторами сітківки, передається по ретинопіталамічному шляху (наявних у ньому гангліонарних клітинах сітківки) і волокнах супраоптичних (СОЯ), супрахіазматичних (СХЯ), паравентрикулярних (ПВЯ), аркуатних ядрах гіпоталамуса, через стовбур верхньої грудної частини і латеральні інтермедіальні ядра спинного мозку, симпатичні нейрони верхнього шийного ганглія в шишкоподібну залозу. У темряві сигнали від СХЯ

посилюють синтез і вивільнення норадреналіну із симпатичних закінчень. У свою чергу, цей нейромедіатор збуджує рецептори на поверхні клітин шишкоподібною залозою, стимулює синтез основного гормону – МТ [6, 13]. Від шишкоподібною залозою інформація про світловий режим навколишнього середовища надходить у внутрішнє середовище організму [4, 10]. На відміну від багатьох гормонів, дія МТ на клітинні структури залежить не тільки від його концентрації в крові і міжклітинному середовищі, а й від вихідного стану клітини.

МТ на молекулярному рівні зменшує кількість пошкоджень ДНК. Через рецептори головного мозку МТ здатний коригувати порушення, зумовлені іммобілізаційним стресом, прямо впливати на ендокринні центри гіпоталамуса і нейроендокринні структури головного мозку [4, 14]. Рецептори до МТ виявлені в різних ядрах гіпоталамуса, сітківці ока та інших тканинах нервової і іншої природи [2]. Регулююча роль цього гормону універсальна для всіх живих організмів, про що свідчить його наявність і чітка ритмічність синтезу у всіх тварин, починаючи з одноклітинних [4, 10] (табл. 1). Це дозволяє вважати МТ універсальним ендогенним адаптогеном, що підтримує баланс організму на певному рівні і сприяє адаптації до несприятливих умов навколишнього середовища і локальним впливам на організм.

Молекулярний механізм БГ утворюють "часові" гени (*Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry-1*, *Cry-2*, *Clock*, *Bmal1/Mop3*, *Tim* та ін.). Відомо, що світло безпосередньо впливає на роботу тих із них, що забезпечують циркадний ритм [19, 38]. Ці гени регулюють активність генів ключового клітинного циклу поділу і генів апоптозу [4] (табл. 2). Наприклад, у хворих на рак молочної залози виявлені зміни в активності трьох часових генів (*Per1*, *Per2*, *Per3*). Це може призвести до порушення контролю над нормальним циркадним ритмом і таким чином збільшити виживання ракових клітин і посилити неопластичний процес [12, 21].

Механізми циркадних ритмів і їх регуляція залишаються предметом інтенсивних досліджень.

джен. Автономність ритмів в окремих органах, тканинах і клітинах спонукає шукати ці механізми на субклітинному рівні.

Білки часових генів (clock-genes proteins) утворюють сімейство, представлене гомологами у всіх живих організмів, від прокариотів до людини [19, 23, 30]. Вони формують білядобовий (циркадіанний) ритм активності і мають низку інших функцій, взаємопов'язаних, у першу чергу, з регуляцією метаболізму [8, 9]. Центральні елементи циркадіанного часового механізму представлені у ссавців двома парами білків часових генів, що утворюють гетеродимерний комплекс: PER (від гена *period*) + CRY (від гена *cryptochrome*) і CLOCK (від гена *clock*) + BMAL1 (від гена *Brain and Muscle Arnt-like protein 1*), які взаємопов'язані петлями +/- зворотних зв'язків [19, 33, 40].

Білки CLOCK – BMAL1 (максимум концентрації до початку темряви) активують транскрипцію і трансляцію білків PER і CRY, які в міру накопичення (під вранці) знижують вміст попередніх. Значна роль у регуляції часового осцилятора належить цАМФ [5, 19, 28, 33, 37].

У ранкові години білки – активатори BMAL1 і CLOCK зв'язуються з регуляторною ділянкою ДНК E-box – специфічним гексануклеотидним (CACGTG) фрагментом промотора, що розпізнає «стартовий» транскрипційний фактор БГ – білковий гетеродимер CLOCK/BMAL1, при цьому включаються в роботу гени *Per* і *Cry* [26]. Через 2 години після активації генів у клітині спостерігається пік концентрації відповідних м-РНК. Їх концентрація досягає порогового рівня, достатнього для утворення димерного комплексу PER/CRY, у вечірні години, після чого вони поступово повертаються в ядро. Там гетеродимер PER/CRY утворює міцний комплекс із BMAL1 і CLOCK спрямований на інгібування функцій останніх, що згодом призводить до блокування генів *Per* і *Cry*. Сумарна тривалість такого циклічного процесу становить близько 24 годин.

Друга петля негативного зворотного зв'язку у ссавців зумовлена конкурентною і різноспрямованою взаємодією білків REV-ERBa і RORA з елементом RORE (retinoic acid-related orphan receptor response element) – розпізнаюча ділянка промотора гена *BMal*. Перший білковий продукт, REV-ERBa, належить до групи ядерних рецепторів REV-ERB, зв'язуючись із промоторною ділянкою *BMal*, перешкоджає його транскрипції. Другий білковий продукт групи ядерних рецепторів, RORA (ретіноїдний орфановий рецептор-альфа) взаємодіє з тою ж промоторною ділянкою *BMal* (RORE), і виступає як активатор його транскрипції. Гетеродимер CLOCK/BMAL1, у свою чергу, сприяє транскрипції гена *rev-erba*, замикаючи контур зворотного зв'язку другого ланцюга [26, 32, 33, 37, 39] (рис.).

У контролі цього складного внутрішньоклітинного механізму бере участь група ферментів обміну речовин, а також транскрипційних чинників і кофакторів [27]. Серед них глікоген-синтази

(GSK-1,-3); кazeїн-кіназа 1ε (CK1ε); орфан-рецептори RoR і Rev-Erb; рецептори, похідні рецептора естрадіолу ERRα, β, γ; рецептор, що активується проліфератором протеасоми (PPAR); NAD<sup>+</sup>-залежна деацетилаза SIRT-1 та ін. [19, 30]. Частина з перерахованих ферментів і транскрипційних кофакторів завдяки петлям +/- зворотних зв'язків утворюють ряд метаболічних осциляторів, що працюють у цілодобовому режимі. Отже, взаємодія між часовим осцилятором і метаболізмом має двобічний характер [19, 29, 30].

У результаті дослідження участі центральних ланок у забезпеченні часової організації фізіологічних функцій нами доведено, що порушення експресії гена *c-fos* у нейронах супрахіазматичних та паравентрикулярних ядер гіпоталамуса спричиняє десинхроз вмісту імуноспецифічного білка c-Fos. Причому механізми таких змін мають чітку фотоперіодичну залежність. Очевидно, що ген *c-fos* може бути з певною імовірністю віднесений до групи часових генів.

Відомо, що часові гени експресуються також у внутрішніх органах із високим рівнем метаболізму (м'язи, печінка, серце і стінки судин, нирки і статеві залози), на які світло безпосередньо діяти не може [19, 29, 31]. Наприклад, рецептори глюкокортикостероїдів беруть участь у транскрипції 50 із 109 генів, експресуються в скелетних м'язах щурів [34]. У регуляції їх активності бере участь і білок PER2 [40].

У щурят транскрипція основних часових білків, у СХЯ гіпоталамуса, розпочинається за день до народження і закінчується через чотири дні після народження. Отже, формування циркадіанного часового механізму підлаштовується до моменту «відключення» від метаболічного «годинника» матері і «включення» білядобової періодики змін рівня освітленості [19, 25].

### Висновок

1. У сукупності гени, білкові продукти і ферменти регулюють функцію біологічного годинника, а їх аномалії, наприклад, мутації часових генів, можуть мати глибинні наслідки для синхронізації емоційних, фізіологічних і поведінкових процесів один з одним і навколишнім середовищем.

2. У силу прямих і олігосинаптичних зв'язків нейронів гіпоталамуса з гіпофізом і епіфізом, гормони останніх можуть бути посередниками в кодуванні інформації про певний вплив, а також регуляторами метаболізму і функцій м'язів, судин, внутрішніх органів і експресії в них периферичних часових генів. Гіпоталамус отримує інформацію і від тих структур мозку, поєднаних із механізмами пам'яті, від рецепторів внутрішніх органів, судин і м'язів, а його рецептори володіють чутливістю до фотоперіоду та гормонів периферичних залоз. Ці добре вивчені зворотні зв'язки можуть служити основою для порівняння і корекції зрушень світлозалежних циркадіанних осциляторів, а також – для синхронізації активності часових механізмів різних структур на рівні головного мозку [19].

## Література

1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 40-65.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. – СПб.: Система, 2007. – 40 с.
3. Анисимов В.Н. Световой режим, мелатонин и риск рака / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова // Вопр. онкол. – 2006. – Т. 53, № 5. – С. 491-498.
4. Анисимов В.Н. Хронометр жизни / В.Н. Анисимов // Природа. – 2007. – № 7. – С. 3-10.
5. Арушанян Э.Б. Хронобиология депрессии: роль супрахиазматических ядер гипоталамуса и часовых генов / Э.Б. Арушанян // Ж. неврол. и психиатрии. – 2011. – № 5. – С. 96-103.
6. Бусурин М.Ю. Приоритетные направления в разработке методов терапии и диагностики нейропатологических синдромов / М.Ю. Бусурин, Т.Г. Копылова // Клин. и эксперим. мед. – 2002. – Т. 11, № 3. – С. 376-386.
7. Вплив наночастинок срібла на експресію циркадіальних генів та 6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази-4 у головному мозку щурів / Д.О. Мінченко, І.В. Божко, Т.О. Зінченко [та ін.] // Біотехнологія. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 42-49.
8. Добова динаміка експресії циркадіальних генів *CLOCK*, *BMAL1* та *PER1* у різних тканинах щурів / Р. Маруніч, Д. Мінченко, А. Кузнєцова [та ін.] // Вісн. КНУ імені Т.Шевченка. – 2011. – № 58. – С. 18-22.
9. Експресія мРНК *SNARK*, *CSNK1E*, *PER1*, *BMAL1* та *CLOCK* у легенях та печінці щурів за дії метилтретбутилового ефіру / Д.О. Мінченко, О.П. Яворовський, Ю.О. Паустовський [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2012. – № 3. – С. 3-9.
10. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.:Триада-Х, 2000. – 488 с.
11. Коркушко О.В. В.І. Вернадський і хроноритмічна організація біосфери / О.В. Коркушко, В.П. Пішак // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 4. – С. 5-11.
12. Писарук А.В. Онтогенетические часы: возможный молекулярно-генетический механизм / А.В. Писарук // Пробл. старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 4. – С. 355-372.
13. Пішак В.П. Механізми участі шишкоподібної залози в забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій / В.П. Пішак, Р.С. Булик // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 4-7.
14. Пішак В.П. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов / В.П. Пішак, Р.С. Булик // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 12-19.
15. Пішак В.П. Фотоперіодизм і функціонування репродуктивної системи у людини / В.П. Пішак // Міжнар. ендокринол. ж. – 2013. – № 2 (50). – С. 77-80.
16. Разыграев А.В. Пути циркадного контроля продукции гонадотропинрилизинггормона / А.В. Разыграев, А.В. Керкешко, А.В. Арутюнян // Ж. акушерства и жен. болезней. – 2011. – Т. 60, № 2. – С. 88-98.
17. Роль циркадианных часовых генов при психических расстройствах / E.W. Lament [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 37-41.
18. Циркадіальні гени як чутливі маркери біонебезпеки / О.Г. Мінченко, О.П. Яворовський, Ю.О. Паустовський [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1. – С. 10-17.
19. Чернышева М.П. Клеточно-молекулярные осцилляторы и восприятие времени / М.П. Чернышева // Хронос и Темпус (Природное и социальное время: философский, теоретический и практический аспекты): Сб.научн. трудов / Под ред. В.С. Чуракова (серия Библиотека ВРЕМЕНИ. Вып. 6). – Новочеркасск: НОК, 2009. – 356 с.
20. Чибисов С.М. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Разгульская. – М.: Монография, 2013. – 442 с.
21. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.С. Булик, І.І. Заморський, С.С. Ткачук. – Чернівці, 2012. – 264 с.
22. Activation of human Period-1 by PKA or CLOCK/BMAL1 is conferred by separate signal transduction pathways / D. Motzkus, S. Loumi, C. Cadenas [et al.] // Chronobiol. Int. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 783-792.
23. Cao G. Circadian control of membrane excitability in *Drosophila melanogaster* lateral ventral Clock neurons / G. Cao, M.N. Nitabach // J. Neuroscien. – 2008. – Vol. 28, № 25. – P. 6493-6501.
24. Erren T.C. Defining chronodisruption / T.C. Erren, R.J. Reiter // J. Pineal Reseach. – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 245-247.
25. Expression of clock and clock-driven genes in the rat suprachiasmatic nucleus during late fetal and early postnatal development / Z. Kovacicikova, M. Sladek, Z. Bendova [et al.] // J. Biol. Rhythms. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 140-148.
26. Gubin D.G. Role of microRNAs in regulation of circadian rhythmicity in mammals / D.G. Gubin // Advances In Current Natural Sciences. – 2012. – № 1. – P. 32-37.
27. Hummasti S. Adopting New Orphans into the Family of Metabolic Regulators / S. Hummasti, P. Tontonoz // Molecular Endocrinology. – 2008. – Vol. 22, № 8. – P. 1743-1750.
28. Ko C.Y. Molecular components of the mammalian circadian clock / C.Y. Ko, J.S. Takahashi // Hum. Mol. Genet. – 2006. – № 15. – P. 271-277.
29. MICRORNA-132 orchestrates chromatin remodeling and translational control of the circadian clock / M. Alvarez-Saavedra, G. Antoun, A. Yanagiya [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 731-51.
30. MiR-206- mediated dynamic mechanism of the mammalian circadian clock / W. Zhou, Y. Li, X. Wang [et al.] // BMC Systems Biology. – 2011. – № 5. – P. 141.
31. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock / K.A. Lamia, K.F. Storch, C.J. Weitz [et al.] // PNAS. – 2008. – Vol. 105. – P. 15172-15177.
32. Post-transcriptional control of circadian rhythms / S. Kojima, D.L. Shingle, C. Green [et al.] // J. Cell Scien. – 2011. – № 124. – P. 311-320.
33. Preferential inhibition of BMAL2-CLOCK activity by PER2 reemphasizes its negative role and a positive role of BMAL2 in the circadian transcription / M. Sasaki, H. Yoshitane, N.H. Du [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, № 37. – P. 25149-25159.
34. Relationships between circadian rhythms and modulation of gene expression by glucocorticoids in skeletal muscle / R.R. Almon, E. Yang, W. Lai [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 103-147.
35. Rhythmic per abundance defines a critical nodal point for negative feedback within the circadian clock mechanism / R. Chen, A. Schirmer, Y. Lee [et al.] // Molecular Cell. – 2009. – Vol. 36, № 3. – P. 417-430.
36. Stevens R.G. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence / R.G. Stevens // Int. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 38, № 4. – P. 963-970.
37. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease / J.S. Takahashi, H.K. Hong, C.H. Ko [et al.] // Nat. Rev. Genet. – 2008. – № 9. – P. 764-775.
38. The mammalian molecular clockwork controls rhythmic expression of its own input pathway components / M. Pfeffer, C.M. Muller, J. Mordel [et al.] // J. Neuroscien. – 2009. – Vol. 29, № 19. – P. 6114-6123.

39. The miRNA-192.194 cluster regulates the Period gene family and the circadian clock / R.Nagel, L.Clijsters, R.Agami // FEBS Journal. – 2009. – № 276. – P. 5447-5455.
40. The role of mPER2 CLOCK gene in glucocorticoid and feeding rhythms / S. Yang, A. Liu, A. Weidenhammer [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150. – P. 2153-2160.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  
И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

*В.П. Пишак, Р.Е. Булык, К.В. Власова*

**Резюме.** В обзоре представлены современные данные о ходе физиологических процессов, контролируемые системой циркадианных часов. Нарушение регуляции этих механизмов может вызывать расстройства в функционировании сигнальных каскадов в клетках и приводит к возникновению патологических процессов.

**Ключевые слова:** биоритмы, временные гены, мелатонин, гипоталамус.

**MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF PHISIOLOGIC FUNCTIONS TIME  
DISTRIBUTION IN MAMMALS (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW AND AUTHOR'S OWN DATA)**

*V.P. Pishak, R.Y. Bulyk, K.V. Vlasova*

**Abstract.** The review presents current data about the course of physiologic processes, controlled by circadian clock system. Deregulation of these mechanisms can cause disorders in cellular signal cascades and lead to pathological processes.

**Key words:** biorythms, temporal genes, melatonin, hypothalamus.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Г.І. Ходоровський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 172-177

Надійшла до редакції 19.12.2013 року