

1. Рівень КБ в обох групах майже не відрізнявся і був вищим за контрольну групу, як при надходженні до лікарні та і при виписці.
2. Більш виражені зміни активності МПО, ніж рівня КБ, свідчить про активну участь кисеньзалежної метаболічної системи нейтрофілів у хворих на РА.
3. Встановлення різного ступеня кореляції між активністю МПО, рівнем КБ і рівнем РФ та СРБ свідчить про наявність зв'язку між функціональним станом нейтрофілів крові і загостренням РА.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні: Аналітично-статистичний посібник / [Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С., Прокопишин О.І.]. – К.: Вища освіта, 2005. – 141 с.
2. Басиева О.О. Ревматоидный артрит: учеб. пособие / Басиева О.О. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. – 192 с.
3. Рулева Н.Ю. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение / Н.Ю. Рулева, М.А. Звягинцева, С.Ф. Дугин // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 11-14.
4. Прийма О.Б. Неферментные катионные белки лейкоцитов периферической крови – фактор неспецифической реакции организма на повреждения / О.Б. Прийма // Клиническая медицина. – 1997. – №2. – С. 4-7.
5. Лабораторные методы исследования в клинике / [Меньшиков В.В., Делекторская В.В., Золотницкая Р.П. и др.], под. ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
6. Груздева А.Ю. Диагностическое значение методов выявления ревматоидного фактора в сыворотке крови при ревматоидном артрите / Груздева А.Ю. // Современные наукоемкие технологии – 2005. – № 8. – С. 61 – 62.
7. Титов В.Н. Определение С-реактивного белка в сыворотке крови / В.Н. Титов, Д.Н. Лисицин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – №1. – С. 4 – 5.

УДК [599.323.4:591.436]:57.081

### ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ АКТИВНОСТИ РАСТВОРИМЫХ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ПЕЧЕНИ И БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА КРЫС В ЗИМНИЙ ПЕРИОД

Омельянчик В.Н., к.м.н., доцент, Новикова К.В., ст. лаборант,  
Колесник Н.В., д.б.н., профессор

*Запорожский национальный университет*

При макроанализе циркадных ритмов растворимых ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) крыс установлено, что среднесуточная удельная активность БуХЭ печени в 2 раза превышала таковую АХЭ; в ткани мозга активность АХЭ была выше активности БуХЭ в 10 раз. Максимум активности АХЭ в обеих тканях отмечался в 15 часов, а БуХЭ - в 12 часов. При косинор-анализе суточный ритм активности АХЭ в печени недостоверен, в мозге достоверны ритмы с периодом 12 и 24 часа и акрофазами соответственно в 2 и 14 часов. В активности БуХЭ печени достоверны ритмы с периодами в

12 и 24 часа с акрофазами соответственно 21-23 часа и 11-12 часов. В ткани мозга для активности БуХЭ достоверен ритм с периодом 24 часа и с акрофазой 11-13 часов. Следовательно, 12 часовая гармоника циркадного ритма выявляется у холинэстеразы, активность которой преобладает в ткани. Отбор проб осуществляли через каждые 3 часа, в группах из 6-7 животных, освещение естественное, доступ к пище не ограничен.

*Ключевые слова:* крысы, печень, мозг, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, суточный ритм, косинор-анализ

Омельянчик В.М., Новікова К.В., Колісник Н.В. ЦИРКАДНІ РИТМИ АКТИВНОСТІ РОЗЧИННИХ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ І БУТИРИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ ПЕЧІНКИ І ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ МОЗКУ ЩУРІВ У ЗИМОВИЙ ПЕРІОД / Запорізький національний університет, Україна

При макроаналізі циркадних ритмів розчинних ацетилхолинэстеразы (АХЕ) і бутирилхолинэстеразы (БуХЕ) щурів встановлено, що середньодобова питома активність БуХЕ печінки в 2 рази перевищувала таку АХЕ; у тканині мозку активність АХЕ була вище активності БуХЕ в 10 разів. Максимум активності АХЕ в обох тканинах відзначався в 15 годин, а БуХЕ – в 12годин. При косинор-аналізі добовий ритм активності АХЕ в печінці є недостовірним, в мозку достовірні ритми з періодом 12 і 24 години і акрофазами відповідно в 2 і 14 годин. В активності БуХЕ печінки достовірні ритми з періодами в 12 і 24 години з акрофазами відповідно 21-23 години і 11-12 годин. У тканині мозку для активності БуХЕ достовірний ритм з періодом 24 години і з акрофазою 11-13 годин. Отже, 12 годинна гармоніка циркадного ритму виявляється у холинэстеразы, активність якої переважає в тканині. Відбір проб здійснювали через кожні 3 години, в групах з 6-7 тварин, освітлення природне, доступ до їжі не обмежений.

*Ключові слова:* щури, печінка, мозок, ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстераза, добовий ритм, косинор-аналіз

Omelyanchik V.N., Novikova K.V., Kolesnik N.V. CIRCADIAN RHYTHMS ACTIVITY OF SOLUBLE ACETYLCHOLINESTERASE AND BUTYRYLCHOLINESTERASE LIVER AND CEREBRAL HEMISPHERES RATS IN WINTER / Zaporizhzhya national university, Ukraina

At macro-analysis of circadian rhythms soluble acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) rats found that average specific activity of the liver BuChE is 2 times higher than that of AChE, in the brain AChE activity was higher BuChE activity of 10. Maximum activity of AChE in both tissues was observed in 15 hours, and BuChE – in 12 hours. When kosinor circadian rhythm-analysis of AChE activity in the liver is not reliable, the brain authentic rhythms with a period of 12 and 24 hours, respectively, and acrophase at 2 and 14 hours. BuChE activity in liver authentic rhythms with periods of 12 and 24 hours, respectively, with acrophase 21-23 hours and 11-12 hours. In brain tissue for BuChE activity is reliable rhythm with a period of 24 hours and 11 to 13 hours acrophase. Consequently, the 12-hour circadian rhythm harmonica detected in cholinesterase activity, which prevails in the tissue. Samples were taken every 3 hours, in groups of 6 or 7 animals, natural lighting, access to food is not limited.

*Key words:* rat, liver, brain, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, circadian rhythm, kosinor analysis

## ВВЕДЕНИЕ

Суточные ритмы метаболических систем обеспечивают животным адаптивные преимущества, позволяя их организму предвидеть ежедневные изменения во внешней среде. За последние несколько лет благодаря использованию технологии микрочипов идентифицированы гены, регулирующие циркадные ритмы [1]. Усовершенствование этой технологии [2] позволило авторам выявить в печени мышей две группы генов. Одна группа – более 3000 различных генов, цикл транскрипции которых имел период около 24 часов. Во вторую группу вошли два класса генов, период цикла транскрипции которых имел длину от 12 до 8 часов. Кроме печени гармоника с периодом 12 часов были идентифицированы и в других типах тканей, однако эти ритмы обнаруживались только у тех животных, которым не ограничивали доступ к пище. Предполагается, что этот компонент гармоника суточного ритма генов обусловлен кормлением.

Известно, что синтез АХЭ и БуХЭ кодируется разными генами [3]. Ранее мы установили [4, 5], что у крыс весной при отборе проб печени и мозга через 6 часов у обеих холинэстераз выявляется практически синхронный циркадный ритм с 24 часовым периодом и акрофазами, смещенными на вторую половину дня и вечер.

Представляют теоретический и практический интерес, во-первых, как сезон года влияет на параметры биоритмов холинэстераз в холинэргических нехолинэргических тканях, во-вторых, к какой группе относятся гены АХЭ и БуХЭ в печени и мозга.

Цель работы – осуществить сравнительный анализ параметров циркадных ритмов активности растворимых АХЭ и БуХЭ в печени и больших полушариях мозга беспородных крыс в зимний период, на основе полученных данных сделать заключение о группе циркадном ритме генов АХЭ и БуХЭ в исследованных тканях.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в начале февраля на белых беспородных крысах обоего пола, весом 200-220 г, содержащихся в обычных условиях вивария, без ограничения доступа к корму и воде. Через каждые 3 часа под легким эфирным наркозом 6-7 животных обескровливали путем вскрытия яремной вены. Подготовка проб ткани мозга к анализу, определение активности ферментов и анализ результатов проводили, как описано ранее [4, 5, 6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты макроанализа суточной активности растворимой в водно-солевых растворах АХЭ ткани печени и мозга крыс отражены в табл. 1 и рис. 1.

Таблица 1 – Показатели описательной статистики хронограммы удельной активности АХЭ печени и мозга крыс

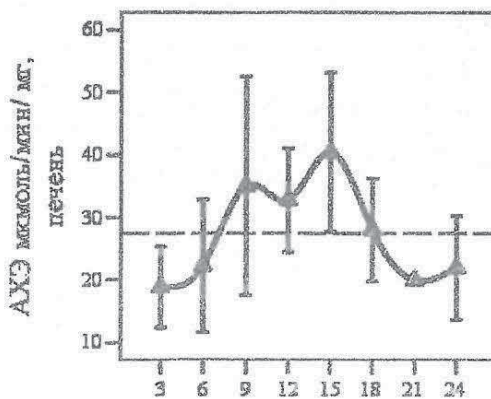
Орган	Время	N	Среднее мкмоль/мин/мг	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал средней	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Печень	3	7	18,86	7,010	2,650	12,37	25,34
	6	7	22,29	11,441	4,324	11,70	32,87
	9	7	35,00	18,930	7,155	17,49	52,51
	12	7	32,71	8,902	3,364	24,48	40,95
	15	7	40,43	13,746	5,195	27,72	53,14
	18	7	28,00	8,944	3,381	19,73	36,27
	21	7	20,00	,000	,000	20,00	20,00
	24	7	22,00	8,944	3,381	13,73	30,27
	Мезор			27,41	12,702	1,697	24,01
Мозг	3	7	160,00	12,910	4,880	148,06	171,94
	6	7	146,00	20,494	7,746	127,05	164,95
	9	7	203,71	98,295	37,152	112,81	294,62
	12	7	200,00	,000	,000	200,00	200,00
	15	7	232,86	31,472	11,895	203,75	261,96
	18	7	134,29	93,605	35,379	47,72	220,86
	21	7	152,86	40,708	15,386	115,21	190,51
	24	7	111,43	15,736	5,948	96,88	125,98
	Мезор			167,64	62,197	8,311	150,99

Визуальный анализ данных табл. 1 позволяет предположить зависимость значения средних активности АХЭ как печени, так и мозга крыс от времени суток, что подтверждают результаты ANOVA (табл. 2)

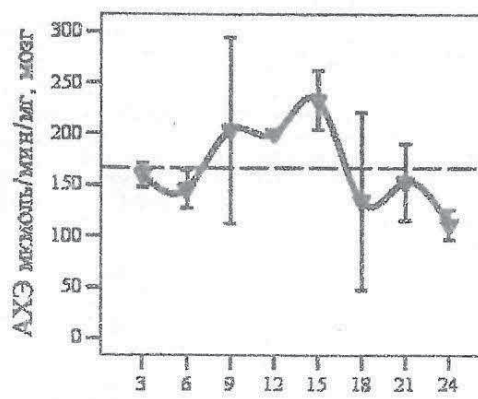
Таблица 2 – ANOVA выяснения истинного влияния времени суток на активность АХЭ в ткани печени и мозга крыс

Орган	Сравнение	Средний квадрат	F	P
Печень	Между группами	439,161	3,635	,003
	Внутри групп	120,821		
Мозг	Между группами	11619,224	4,243	,001
	Внутри групп	2738,214		

Графический профиль, отражающий состояние активности АХЭ в органах в то или иное время суток, представлен на рис. 1.



$P_{3-15} < 0,05$ ;  $P_{15-21} < 0,05$ .



$P_{9-24} < 0,05$ ;  $P_{15-12,18,24} < 0,05$

Рис. 1. Графический профиль хронограммы удельной активности растворимой АХЭ в печени и в мозге крыс

Примечание: здесь и далее на ординате □ активность фермента, на абсциссе – время суток.

Как следует из данных рис. 1, в обеих тканях активность фермента выше в светлое время суток, достоверный максимум АХЭ соответствует 15 часам. Используемый в эксперименте 3-х часовой интервал отбора проб в группах позволяет при микроанализе (косинор-анализ) выявить ритм с 12-часовым периодом и определить его достоверность. В таблице 2 отражены параметры средней синусоиды ритмов с 12 и 24-часовыми периодами удельной активности АХЭ печени и мозга крыс.

В соответствии с данными косинор-анализа (табл. 3), в хронограмме удельной активности АХЭ печени крыс рассчитываются суточные ритмы с двумя периодами – 12 и 24 часов. Однако, в соответствии с параметрами эллипса ошибок как 12, так и 24 часовый ритм, активности фермента недостоверны:  $\Phi_{\text{Min}} - 0,00$ ,  $\Phi_{\text{Max}} - 24,00$  часа.

В хронограмме удельной активности АХЭ в ткани больших полушарий мозга при косинор-анализе так же как и в печени, рассчитываются ритмы с 12 и 24-часовым периодами (табл. 2). Оба ритма достоверны. Максимум активности АХЭ в ритме с периодом 24 часа – 14 часов, в гармонике с периодом 12 часов – 2 часа (табл. 3).

Недостоверность 24-часового суточного ритма растворимой АХЭ в печени не согласуется с результатами макроанализа (рис. 1). Это обстоятельство, как нами

доказано ранее, отражает разный хронотип беспородных животных в экспериментальных группах [4, 5].

Таблица 3 – Параметры средних синусоид ритмов с 12 и 24-часовыми периодами активности АХЭ в ткани печени и мозге крыс

Период	Средние	x	y	H	A	Phi	Delta
Печень							
12 ч	Средние	2.41	1.92	25.72	3.08	1.29	4.97
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	b
	P = 95 %		1.60	1.92	-0.24	7.56	5.58
Параметры эллипса ошибок 12-часового периода АХЭ печени							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	Amin
0.66	16.72	0.06	23.99	1.23	20.76	29.78	3.55
24 ч	Средние	-7.41	-2.68	24.91	7.88	13.33	0,611
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	Teta
	P = 95 %		2.28	1.82	0.27	8.97	-4,449
Параметры эллипса ошибок 24-часового периода АХЭ в печени							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	
0.66	16.72	0.06	23.99	1.23	20.76	29.78	
Мозг							
12 ч	Средние	11.83	22.29	179.50	25.23	2.07	24.85
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	b
	P = 95 %		4.00	13.57	-0.06	67.94	19.98
Параметры эллипса ошибок 12-часового периода							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	Amin
0.66	85.73	0.64	12.04	6.42	161.25	194.97	6.03
24 ч	Средние	-31.66	-20.19	176.64	37.55	14.17	0,715
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	Teta
	P = 95 %		12.85	3.71	-0.21	64.47	
Параметры эллипса ошибок 24-часового периода							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	Amin
4.52	98.27	12.20	22.34	5.96	159.20	194.97	2.26

Примечание: x и y – центр эллипса, H – мезор, A – амплитуда, Phi – акрофаза, Delta – среднеквадратическое отклонение синусоиды от соответствующей хрскограммы, Sx и Sy – ошибки x и y, r – коэффициент корреляции между координатами точки в прямоугольной системе координат, a и b – большая и малая полуоси эллипса, Teta – угол наклона большой оси эллипса к оси абсцисс.

Показатели описательной статистики суточной активности растворимой БуХЭ печени и мозга крыс отражены в табл. 4.

Результаты описательной статистики показателей активности фермента от времени суток в обеих тканях. Отношение средних максимума и минимума активности БуХЭ в печени близко к 10, в ткани мозга – к 100. Результаты ANOVA (табл. 5) с высокой степенью достоверности подтверждают влияние времени суток на активность фермента в обеих тканях.

Таблица 4 – Показатели описательной статистики хронограмм удельной активности БуХЭ в печени и мозге крыс

Орган	Время	n	Среднее мкмоль/мин/мг	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал для среднего	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Печень	3	7	18,86	7,010	2,650	12,37	25,34
	6	7	18,86	3,532	1,335	15,59	22,12
	9	7	97,29	27,603	10,433	71,76	122,81
	12	7	151,86	31,392	11,865	122,82	180,89
	15	7	40,43	13,746	5,195	27,72	53,14
	18	7	28,00	8,944	3,381	19,73	36,27
	21	7	25,00	,000	,000	25,00	25,00
	24	7	22,00	8,944	3,381	13,73	30,27
	Мезор		50,29	48,372	6,464	37,33	63,24
Мозг	3	7	4,43	,787	,297	3,70	5,16
	6	7	26,00	16,513	6,241	10,73	41,27
	9	7	544,00	135,794	51,325	418,41	669,59
	12	7	402,86	116,336	43,971	295,26	510,45
	15	7	112,57	128,553	48,589	-6,32	231,46
	18	7	74,14	27,925	10,555	48,32	99,97
	21	7	13,71	3,450	1,304	10,52	16,91
	24	7	7,71	1,496	,565	6,33	9,10
	Мезор		148,18	209,294	27,968	92,13	204,23

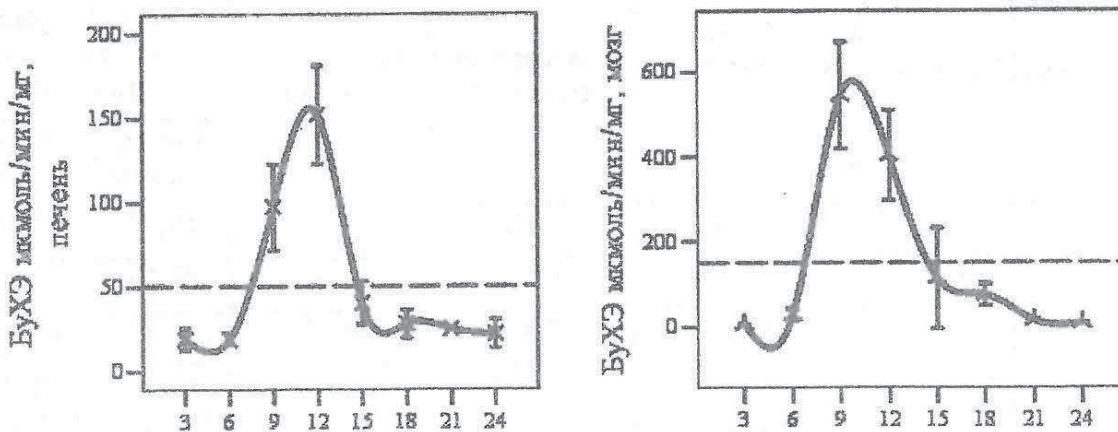
Таблица 5 – ANOVA выяснения истинного влияния времени суток на активность БуХЭ в ткани печени и мозга крыс

Орган	Сравнение	Средний квадрат	F	P
Печень	Между группами	16534,531	61,297	,000
	Внутри групп	269,744		
Мозг	Между группами	301687,459	48,691	,000
	Внутри групп	6195,917		

Графический профиль, отражающий значение средней активности БуХЭ в органах на протяжении суток, представлен на рис. 2.

Результаты графического анализа хронограммы удельной активности БуХЭ (рис. 2) и определение достоверности различий активности фермента в разное время суток

(множественные апостериорные сравнения) подтверждают наличие достоверного максимума активности фермента как в печени, так и мозге в 12 часов.



P3 - 9,12<0,05; P6 - 9,12<0,05; P9 - 3,6,12,15,18,21,24<0,05; P12 - 3,6,12,15,18,21,24<0,05.

Рис. 2. Профиль средней хронограммы активности БуХЭ в печени и мозге крыс в феврале

Результаты микроанализа индивидуальных хронограмм активности БуХЭ в печени и мозге крыс представлены в табл. 6.

В соответствии с данными табл. 6, хронограмме средних удельной активности БуХЭ печени крыс при косинор-анализе выявляются циркадный ритм (24 часа) и его гармоника – ритм с периодом 12 часов. Достоверными являются оба ритма. Максимум активности у ритма с периодом 24 часа приходится на 11,29 - 13,23 часов, максимум 12-часового ритма – 21-22 часа.

В ткани мозга у активности БуХЭ выявляются два расчетных ритма: 12 и 24-часовой.

Однако 12-часовой ритм не достоверен. У 24-часового ритма акрофаза соответствует 11,29 - 13,23 часам, максимум – 12,2 часам.

Полученные нами данные о превалировании активности АХЭ как в печени, так и мозге в светлое время суток, согласуются с результатами исследований суточной организации холинэргической системы [7]. Циркадная ритмичность холинэргической системы характеризуется освобождением высокого уровня ацетилхолина (естественного субстрата АХЭ) во время активной фазы животных. В этот период повышена активность фермента синтеза ацетилхолина холинацетилтрансферазы, а активность фермента гидролиза ацетилхолина АХЭ снижается, в фазу покоя преобладает гидролиз ацетилхолина. Крысы – ночные животные, положение акрофазы активности АХЭ в дневные часы свидетельствует о том, что охарактеризованный нами суточный ритм активности растворимой АХЭ соответствует современным представлениям об организации холинэргической системы в тканях. Роль БуХЭ как в холинэргических, так и нехолинэргических тканях остается невыясненной. Мы установили, что активность БуХЭ как в печени, так и мозге крыс также преобладает в светлое время суток. Кроме того, в ткани больших полушарий после полуночи и до 6 часов ее активность резко снижается и у некоторых животных приближается к нулю.

При сравнении параметров биоритмов АХЭ и БуХЭ печени [3] и мозга крыс [4] в весенний период с таковыми в зимний, мы сталкиваемся с явлением смещения фаз или захватом ритмов как отражение адаптации животных к изменениям внешней среды [9].

Таким образом, в условиях нашего эксперимента гармоника с 12-часовым периодом выявляется в циркадном ритме преобладающей в ткани холинэстеразы. В печени – это

БуХЭ, в больших полушариях мозга - АХЭ. Принимая во внимание данные литературы [2], можно заключить, что как гены БуХЭ печени, так и АХЭ мозга относятся к группе генов, в циркадном ритме транскрипции которых присутствует гармоника с периодом 12 часов. Поскольку биоритм транскрипции генов с периодом 12 часов выявляется только у животных с неограниченным доступом к пище [2], вероятно, БуХЭ в печени, АХЭ в мозге важны при адаптации животных к приему пищи.

Таблица 6 – Параметры средних синусоид ритмов с 12 и 24-часовыми периодами активности БуХЭ в ткани печени и мозге крыс

Период	Средние	x	y	H	A	Phi	Delta
Печень							
12 ч	Средние	70.83	-41.29	88.36	81.98	-1.01	4.54
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	b
	P = 95 %		6.75	4.20	-0.37	26.27	14.12
Параметры эллипса ошибок 12-часового периода							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	Amin
58.45	106.43	21.01	22.72	5.46	60.50	109.75	58.45
Параметры эллипса ошибок 24-часового периода, печень							
24 ч	Средние	-66.96	10.89	41.74	67.84	11.38	33.21
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	b
	P = 95 %		6.94	2.95	-0.27	26.24	10.56
Параметры эллипса ошибок 12-часового периода, мозг							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	Amin
41.95	93.89	10.63	11.98	2.29	32.24	50.98	41.95
Мозг							
12 ч	Средние	143.27	17.79	133.35	144.37	0.24	96.41
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	b
	P = 95 %		24.63	16.18	0.06	103.00	67.33
Параметры эллипса ошибок 12-часового периода, мозг							
Amin	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	Amin
42.03	247.08	0.00	24.00	14.30	92.25	162.12	42.03
Параметры эллипса ошибок 24-часового периода							
24 ч	Средние	-181.21	-9.53	100.20	181.46	12.20	74.73
		Эллипс	Sx	Sy	r	a	b
	P = 95 %		25.15	9.85	0.37	106.26	37.83
Параметры эллипса ошибок 24-часового периода							
min	Amax	PhiMin	PhiMax	CkoH/n	MinH	MaxH	min
75.33	287.68	11.29	13.23	10.76	80.73	131.50	75.33



Принимая во внимание роль циркадной организации ферментных систем в норме и патологии [7, 8, 10], актуальными в теоретическом и практическом планах являются исследования суточной организации их активности в тканях лабораторных животных как экспериментальных моделях.

### ВЫВОДЫ

1. При хронометрическом макроанализе показателей удельной активности растворимых АХЭ и БуХЭ в ткани печени и мозга крыс с высокой степенью достоверности максимум активности АХЭ в обеих тканях соответствует 15 часам, БуХЭ – 12 часам. В ткани печени среднесуточная активность БуХЭ в 2 раза выше активности АХЭ, в ткани мозга активность АХЭ в 10 раз выше активности БуХЭ.
2. При косинор-анализе расчетные ритмы активности АХЭ с 12 и 24-часовым периодом недостоверны в печени, в ткани мозга достоверны оба ритма фермента. У ритма с периодом 24 часа акофа соответствует 14 часам, в гармонике с периодом 12 часов – 2 часам.
3. При косинор-анализе расчетные ритмы активности БуХЭ с 12 и 24-часовым периодом достоверны в печени, в ткани мозга достоверен только ритм с 24-часовым периодом. Диапазон акрофазы БуХЭ печени с периодом ритма 12 часов – 21-22 часа; с периодом 24 часа – 10.6 – 11.98 часа. Диапазон акрофазы ритма активности БуХЭ мозга с 24-часовым периодом – 11,29 – 13,23.
4. Наличие в циркадном ритме АХЭ мозга и БуХЭ печени ритма с периодом 12 часов позволяет отнести гены, кодирующие их транскрипцию, к группе генов в циркадном ритме которых присутствует гармоника с длиной периода 12 часов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Green C B The Meter of Metabolism. Review/ Carla B. Green, Joseph S. Takahashi, Joseph Bass // *Cell*. – 2008. – Vol.134. – P. 728–742.
2. Harmonics of circadian gene transcription in mammals / [Hughes M. E., Di Tacchio L., Hayes K. R. et al.] // *PLoS Genetics*. – 2009. – Vol. 5, №4. – e1000442.
3. Gene structure of mammalian acetylcholinesterase. Alternative exons dictate tissue-specific expression / [Y. Li, S. Camp, T. L. Rachinsky et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol.266. – P. 23083-23090.
4. Колесник Н.В. Суточная вариабельность активности растворимых холинэстераз в печени крыс / Н.В. Колесник // *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*. – 2012. – №1. – С. 99 – 110.
5. Колесник Н.В. Хронометрический анализ суточной активности холинэстераз ткани больших полушарий мозга крыс / Н.В. Колесник, В.Н. Омелянчик, К.В. Новикова // *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*. – 2012. – №2. – С. 97 – 103.
6. Cugini P. Chronobiology: Principles and Methods / P. Cugini // *Annali Istituto Superiore di Sanita* – 1993. – Vol. 29. – P. 483-500.
7. Hut R. A. The cholinergic system, circadian rhythmicity, and time memory/ R. A. Hut, E.A. Van Der Zee // *Behav Brain Res.* – 2011. – Vol. 221, № 2. – P. 466-480.
8. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease / E Giacobini // *Neurochem Res.* – 2003. – Vol. 28, №3-4. – P. 515-522.
9. Биологические ритмы : в 2-х т. / Под ред. Ю. Ашоффа ; Пер. с англ. А.М. Алпатова и др. – М. : Мир, 1984. – 412 с.
10. Giacobini E. Selective inhibitors of butyrylcholinesterase: a valid alternative for therapy of Alzheimer's disease?/ E. Giacobini // *Drugs Aging.* – 2001. – Vol.18, №12. – P. 891-898.