

УДК 573.7

Пятси Д.Д.,
Федотов В.П.,
Холодкевич С.В.,
Сафонова Т.А.,
Чернышева М.П.,
Ноздрачев А.Д.

КАРДИАЛЬНАЯ СИСТЕМА УЗКОПАЛОГО РАКА (*ASTACUS LEPTODACTILUS*) КАК ТАЙМЕР ЭНДОГЕННОГО ВРЕМЕНИ

Пятси Дарья Дмитриевна, магистрант кафедры общей физиологии,
Санкт-Петербургский государственный университет,

Университетская наб, 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия; E-mail: spbu@spbu.ru

Федотов Валерий Павлович, старший научный сотрудник лаборатории
экспериментальной экологии водных систем, кандидат биологических наук,
ФГУ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН,
ул. Корпусная, 18, г. Санкт-Петербург, 197110, Россия; E-mail: srces@ecosafety-spb.ru

Холодкевич Сергей Викторович, руководитель лаборатории
экспериментальной экологии водных систем, доктор технических наук,
ФГУ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН,
ул. Корпусная, 18, г. Санкт-Петербург, 197110, Россия; E-mail: kholodkevich@mail.ru

Сафонова Татьяна Алексеевна,
профессор кафедры общей физиологии, доктор биологических наук,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб, 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия; E-mail: tasafonova@mail.ru

Чернышева Марина Павловна,
профессор кафедры общей физиологии, доктор биологических наук,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб, 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия; E-mail: mp_chern@mail.ru

Ноздрачев Александр Данилович,
профессор кафедры общей физиологии, доктор биологических наук, академик РАН РФ,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб, 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия; E-mail: spbu@spbu.ru

АННОТАЦИЯ

У позвоночных сердце рассматривается как основной таймер эндогенного времени на уровне физиологических систем [3]. Известно, что активность генераторов временных процессов всех уровней организма синхронизируется рядом систем: фото-, температурно-, нутриент- и гормон-чувствительной. Однако у беспозвоночных, в частности, у ракообразных и моллюсков, эти аспекты проблемы организации временной структуры организма детально не изучены [27]. В данном исследовании в условиях свободного поведения при пятисуточном мониторинге регистрировались циркадианные изменения кардиоинтервалов как хронотропного параметра активности сердца узкопалого рака (*Astacus leptodactylus*). Увеличение у раков частоты сердечных сокращений (ЧСС) при кормлении в период покоя и отсутствие выраженного суточного ритма активности кардиального таймера в период предлинки рассматриваются как свидетельства функционально обусловленного переключения с доминирующей нутриент-чувствительной системы синхронизации на гормон-зависимую. Ввиду ночного образа жизни узкопалого рака фоточувствительная система синхронизации может иметь меньшее значение, чем нутриент-чувствительная, по аналогии с ночными млекопитающими. В формировании циркадианных ритмов у рака, возможно, принимают участие околосоуточные изменения гравитационного поля, поскольку изменение ориентации продольной оси тела животного относительно вектора гравитационного поля (подвешивание) увеличивало ЧСС, а утрата статоцистов при линьке блокировала реакцию кардиального таймера.

Ключевые слова: кардиальная система, эндогенное время, ракообразные.

UDC 573.7

*Pjatsi D.D.,
Fedotov V.P.,
Holodkevich S.V.,
Safonova T.A.,
Chernysheva M.P.,
Nozdrachev A.D.*

**CARDIAC SYSTEM
OF ASTACUS LEPTODACTILUS
AS AN ENDOGENOUS
TIMER TIME**

Pjatsi Daria Dmitrievna, *magistrant of department General Physiology*
Saint-Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya nab., St.Petersburg, 199034, Russia
E-mail: spbu@spbu.ru

Fedotov Valerii Pavlovich, *PhD in Biology*,
FStO Saint-Petersburg Scientific Centre of ecological safety of water systems
Russian Academy of Sciences, 18, Korpysnaya St., St.Petersburg, 197110, Russia
E-mail: srces@ecosafety-spb.ru

Holodkevich Sergey Victorovich,
head of experimental laboratory ecology of water systems,
FStO Saint-Petersburg Scientific Centre of ecological safety of water systems
Russian Academy of Sciences, 18, Korpysnaya St., St.Petersburg, 197110, Russia
E-mail: kholodkevich@mail.ru

Safonova Tatjana Alekseyevna, *professor of department General Physiology*,
Saint-Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya nab., St.Petersburg, 199034, Russia
E-mail: tasafonova@mail.ru

Chernysheva Marina Pavlovna, *professor of department General Physiology*,
Saint-Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya nab., St.Petersburg, 199034, Russia
E-mail: mp_chern@mail.ru

Nozdrachev Alexandr Danilovich,
academician, professor of department General Physiology,
Saint-Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya nab., St.Petersburg, 199034, Russia
E-mail: spbu@spbu.ru

ABSTRACT

The heart of vertebrates is conserved as basic timer of endogenous time at level of physiological systems [3]. It is known, that photo-, food-, temperature- and hormone-sensitive systems synchronize the activity of generators of endogenous time. However, in invertebrates, in particular, in Crustacea and Mollusca, the aspects of organization of organism's time-structure didn't investigate in details [27]. In the research circadian variability of cardiointervals as the chrono-parameter of heart activity had been registered in *Astacus leptodactylus* for 5 days in free behavior. Increase of heart abridgement frequency (HAF) in freshfishes in during feeding in rest period and lack of circadian rhythm of heart-timer activity in pre-molting period are considered as evidences for functional switching from dominant food-sensitive system of synchronization over hormone-sensitive. Since nocturnal mode of living, photo-sensitive system of synchronization in *Astacus leptodactylus* has smaller meaning, then food-sensitive one by analogy with nocturnal mammals. Circadian changes of gravity field, perhaps, takes part in forming of circadian rhythms in the frashfish, as change of long axis of animal in space (hanging) increases HAF, but loss of statocists in molting blocks the reaction of heart-timer.

Key words: adrenalin; lymphocytes; atomic force microscopy; elastic properties.

Во временной структуре животных и человека особая роль принадлежит «генераторам» временных процессов, обуславливающим в совокупности эндогенное (биологическое) время. На разных структурных уровнях организма они представлены клеточно-молекулярными осцилляторами, тканевыми пейсмекерами и таймерами физиологических систем, генерирующими процессы с разными темпоральными параметрами [8]. Клеточно-молекулярные осцилляторы, формирующие циркадианные ритмы, в цитоплазме представлены, в первую очередь, пероксиредоксиновой системой и белками часовых генов (clock-осциллятором) [13, 14]. Предположительно они возникли при резком увеличении содержания кислорода в атмосфере в начале протерозоя как защита от перекисного окисления и присущи всем живым организмам, начиная с Archa [13, 14, 26, 27]. Clock-белки обладают полисенсорной чувствительностью, поскольку способны присоединять газы (O_2 , O_2^* , CO_2 , NO), фотон и гем [15, 25, и др.], реагируют на пептидные гормоны и токсические вещества [20]. Высокая магниточувствительность, показанная для одного из clock-белков, криптохрома (Cry1, Cry2) обусловлена наличием в его PRR-домене магниточувствительной радикальной пары,- флавинаденилдинуклеотида окисленного/восстановленного и трех остатков триптофана, переносящих электрон [12, 17, 18, и др.]. Это свойство криптохрома подтверждается его чувствительностью к изменению мембранного потенциала клеточной мембраны и, следовательно, изменению параметров внутриклеточного электромагнитного поля. Это очень важно для клеток органов с собственными электромагнитными полями (например, сердца, сосудов или желудка), параметры которых при сокращении органов изменяются [2]. Синтез clock-белков в кардиомиоцитах и стенках сосудов [10, 18, 23, и др.] подчеркивает важность возможных взаимодействий. Известно, что clock-белки являются не только полимодальными сенсорами, но и транскрипционными факторами. В ядре они активируют транскрипцию генов ключевых ферментов метаболизма, гормонов-регуляторов метаболизма и ядерных рецепторов-сенсоров метаболитов углеводного и липидного обмена [21, 24, и др.]. Это определяет участие clock-белков

в формировании околосоточных и сезонных ритмов обмена веществ и энергии [16, 17, 18, и др.], а также в активности тканевых пейсмекеров и таймеров физиологических систем организма. У млекопитающих существует несколько систем синхронизации циркадианных clock-осцилляторов разной локализации организма: фото-чувствительная, зависящая от кормления (пищи) (нутриент-чувствительная), температурно- и гормон-чувствительные [11, 21], а также время-зависимая [7, 16, 22, 28].

Целью настоящей работы является исследование изменений параметров активности кардиальной системы узкопалого рака (*Astacus leptodactylus*) как предполагаемого циркадианного таймера эндогенного времени в покое, при кормлении и при подвешивании (изменении направленности продольной оси тела относительно гравитационного вектора).

Материалы и методы исследования.

Опыты проведены на семи взрослых половозрелых самцах узкопалого рака (*Astacus leptodactylus*) с длиной тела 11,0-12,5 см и весом 52-59 г, обладающих выраженным опистотонусом и не имеющих повреждений. Раки содержались в условиях естественного освещения (июнь-июль) в лотках с водой при обеспечении ее круглосуточной фильтрации и аэрации. Температура воды поддерживалась на уровне 14-16° С. В качестве убежища для животных в лотки помещали обрезки труб из нетоксичного пластика диаметром 6,5 см и длиной 15 см. В них раки, активные в вечернее и ночное время, прятались днем. В одном лотке находилось не более 20 животных. Кормили животных один раз в трое суток кусочками плотвы 1см³, помещенными в чашках Петри в поле видимости. Перед тестированием животных помещали на несколько суток в заполненные водой из общего садка небольшие индивидуальные аквариумы 25x35x24 см с убежищами [6].

В первой серии экспериментов рака вынимали из аквариума и помещали в ванночку из оргстекла, тело мягко фиксировали, клешни и ходильные конечности были свободны. После адаптации и достижения состояния покоя проводили тест-контроль при подаче воды из садка на хемочувствительные зоны в основании антеннулы или на коксоподит и, после достижения покоя, подавали сок мотыля на

те же участки. Во второй серии использовался пятисуточный мониторинг кардиоинтервалов у животных в свободном поведении для выявления циркадианной ритмики; также исследовалось влияние кормления рыбой и вертикального подвешивания рака вниз головой на прикрепленном к карапаксу волоконно-оптическом кабеле в течение часа. Применяли следующий протокол тестирования: через сутки после помещения животного в экспериментальную камеру (период адаптации) проводилось однократное подвешивание рака в течение 1 часа в дневное время (период с 12 час до 14 час); на следующие сутки, также днем в период с 14.30 до 17 в течение часа предьявлялась пища (рыба), затем регистрация продолжалась в течение двух последующих суток без воздействий.

Для непрерывной регистрации ЧСС рака использовался неинвазивный волоконно-оптический метод [6]. Суть его заключается в прикреплении на карапаксе, в области проекции сердца, волоконно-оптического кабеля (внешний диаметр 2 мм) с двумя оптическими каналами: освещающим зону проекции сердца инфракрасным светом (840 нМ) и регистрирующим отраженный световой сигнал. Съёмный миниатюрный датчик крепился в легком держателе. Длина волоконно-оптического кабеля давала возможность животному свободно передвигаться по всему аквариуму, а продольная щель верхней части убежища позволяла раку с прикрепленным датчиком свободно заходить в убежище и покидать его. После соответствующего усиления, фильтрации и выделения составляющей сердечных сокращений сигнал поступал на АЦП L-card 14-140. Частота квантования составляла 1000 изм/с. Использование семиканального усилителя позволило регистрировать и анализировать ЧСС одновременно у 7 раков. Параметры кардиограммы автоматически считывались и определялась длительность каждого кардиоинтервала (интервала между систолами), затем все необходимые статистические характеристики кардиограммы (по выборке не менее 100 систол) вычислялись в режиме реального времени [1]. Алгоритм анализа близок к описанному нами ранее в исследованиях ритмограмм сердца моллюсков [5]. В данной работе анализировалась длительность кардиоинтервала (межсистолический интер-

вал) как хронотропного параметра активности сердца рака, отражающего ЧСС.

Результаты исследования и их обсуждение

При контрольном тестировании (вода) у всех исследованных животных изменений ЧСС по сравнению с фоном не наблюдалось. При аппликации сока мотыля на коксоподит, сопряженный с чувствительными к органическим кислотам хеморецепторами жабры, образованными нейронами стоматогастрального ганглия, у всех животных наблюдалось резкое увеличение ЧСС, что демонстрирует хемо-кардиальный (или респираторно-кардиальный) рефлекс. При аппликации сока мотыля на зону в основании антеннул достоверных изменений ЧСС по отношению к контролю не наблюдалось, однако тенденция к увеличению параметра сохранялась (табл. 1). Отсутствие выраженной реакции в данном случае может быть обусловлено тем, что хеморецепторы антеннул образованы нейронами окологлоточного ганглия и не имеют прямого выхода к сердцу, поэтому возможные влияния на сердце носят лишь опосредованный характер. Вместе с тем, аминокислоты и другие компоненты использованного в этой серии экспериментов сока мотыля суть нутриенты.

Циркадианные изменения активности кардиального таймера у раков №1-6 соответствовали таковым у ночных млекопитающих: ЧСС достоверно возрастала в вечернее и ночное время (с 23 до 05ч) и снижалась утром и днем (рис. 1, раки №3-5). У рака №7 (рис. 2) циркадианная периодика была выражена в меньшей степени (не столь отчетливо). У всех раков отмечены индивидуальные различия средних значений ЧСС в диапазоне 30-60 имп/мин в покое. После процедуры фиксации тела животных в условиях 1-й серии экспериментов в дневное время отмечен заметный рост ЧСС (у некоторых раков до 85 имп/мин) с одновременным ростом индекса напряженности, что указывает на меньшую стрессоустойчивость этих животных. Снижение и стабилизация ЧСС достигались через 0,5 -1 час или в течение нескольких часов у разных животных. Это свидетельствует об индивидуализации темпоральной гомеостатической регуляции исследуемого хронопараметра кардиального таймера.

Таблица 1

Изменения частоты сердечных сокращений при нанесении пищевого раздражителя

Table 1

Influence of nutrient application on heart beats frequencies

№ рака	Антенулы					Коксоподит				
	контроль (вода)	моль	эффект	ЛП (мин)	Примечание	контроль (вода)	моль	эффект	ЛП (мин)	% к контролю
1	65,6 ± 4,30	65,22	79,92 ± 17,15	2	↑ЧСС	66,90 ± 6,65	69,31	79,31 ± 9,81	2	112 ± 0,55
2	75,39 ± 14,1	76,56	78,50 ± 15,72	2	↑ЧСС	75,56 ± 15,31	76,12	82,13 ± 12,62	4	110,87 ± 0,58
3А	60,56 ± 0,74	61,52	64,1 ± 1,32	2	↑ЧСС	60,56 ± 0,32	62,35	71,58 ± 2,08	4	111,62 ± 0,16
3Б	–	–	–	–	–	59,01 ± 1,23	59,05	68,01 ± 1,49	4	111,52 ± 0,06
3В	–	–	–	–	–	59,01 ± 1,23	59,05	67,86 ± 1,64	3	111,49 ± 0,04
4	59,02 ± 2,28	55,06	48,12 ± 14,65	3	↓ЧСС	59,21 ± 1,04	61,01	70,62 ± 1,12	3	110,94 ± 0,51
5	60,01 ± 2,29	60,02	61,31 ± 1,46	3	↑ЧСС	59,91 ± 0,33	60,01	68,90 ± 0,60	3	111,5 ± 0,47
6	62,36 ± 1,1	62,03	55,15 ± 7,62	2	↓ЧСС	61,50 ± 1,26	60,02	68,95 ± 0,55	3	111,21 ± 0,24
7	46,15 ± 15,15	47,01	52,32 ± 10,45	6	↑ЧСС	40,53 ± 19,71	39,91	48,15 ± 21,35	6	111,93 ± 0,48
ЧСС ср.	59,87 ± 5,36	–	62,77 ± 9,77	–	–	60,24 ± 5,23	–	69,50 ± 5,70	–	111,45 ± 0,30
р	р<0,8					р<0,01				

В другой серии экспериментов при поглощении пищи (рыбы) раками участвуют не только хемо-, но и механорецепторы, активируемые движениями клешней и ротового аппарата, что также может изменять ЧСС (рис. 3, раки № 1-7). Показано, что вследствие низкого уровня освещенности в вечернее и ночное время и других особенностях среды обитания нутриент- или пище-чувствительная система синхронизации доминирует у позвоночных, ведущих ночной образ жизни [9]. Циркадианные ритмы активности поддерживаются в этом случае благодаря чув-

ствительности clock-белков к циркадианным изменениям в тканях и окружающей среде концентрации O_2 и CO_2 , а также – к изменениям уровня метаболитов углеводного и липидного обмена [20, 21]. Как показали результаты серии экспериментов с изменением продольной оси тела рака относительно вектора гравитационного поля при вертикальном подвешивании животных вниз головой (рис. 4), важную роль в синхронизации может играть и гравитационно-чувствительная система, включающая статоцисты.

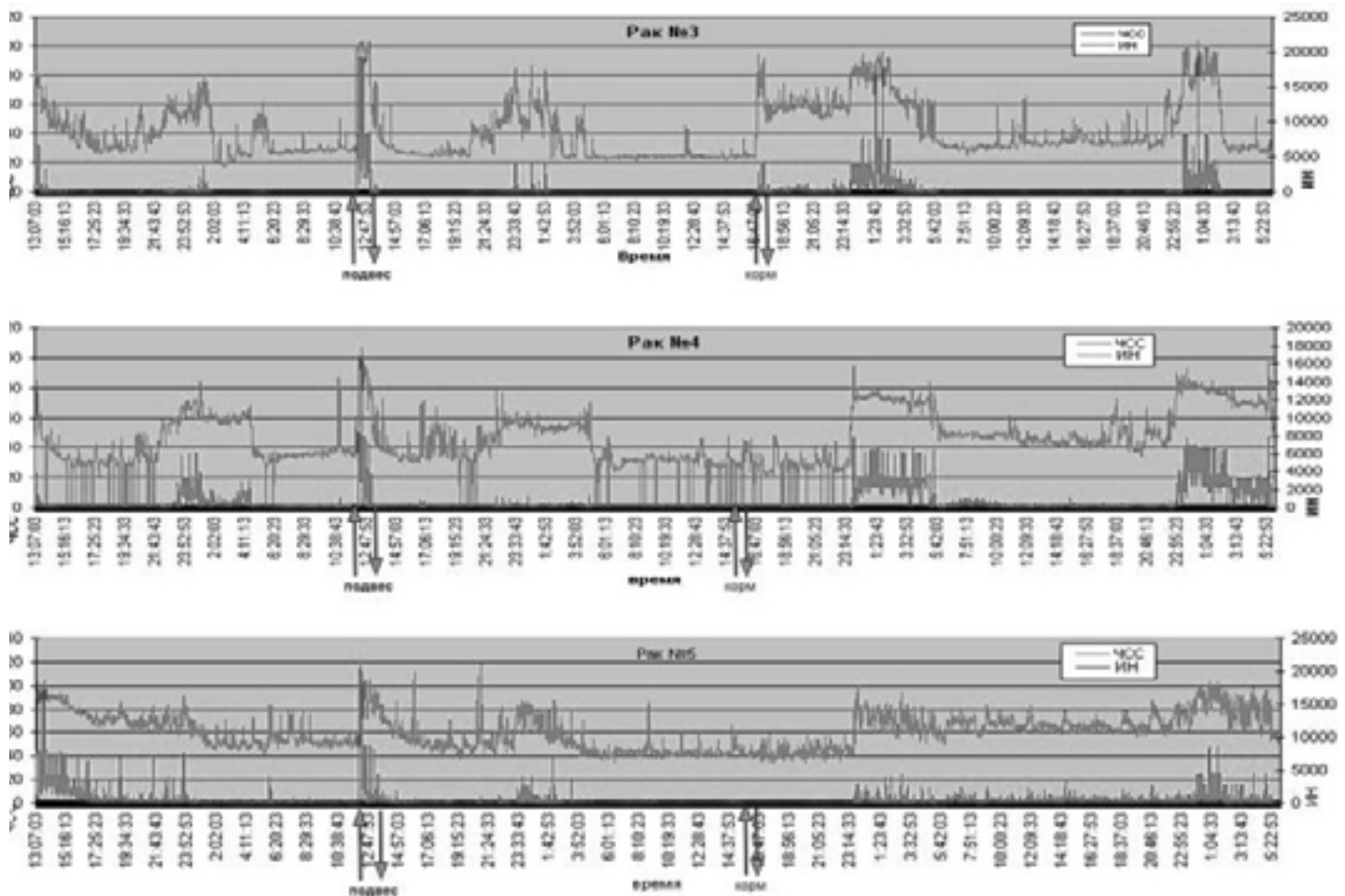


Рис. 1. Колебания ЧСС (верхняя запись) и стресс индекса (нижняя запись) у раков № 3-5 при 5-ти суточном мониторинговании

Fig. 1. Variations of heart beats (supper line) and stress-index (lower line) of crayfish № 3-5 during 5-days monitoring

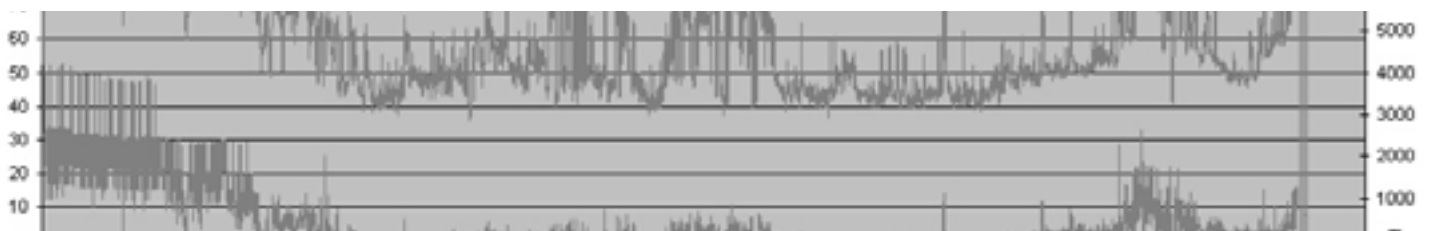


Рис. 2. Колебания ЧСС (верхняя запись) и стресс индекса (нижняя запись) у рака № 7 (в конце записи произошла линька)

Fig. 2. Variations of heart beats (supper line) and stress-index (lower line) of crayfish № 7 during 5-days-monitoring (stop recording –result of molting)

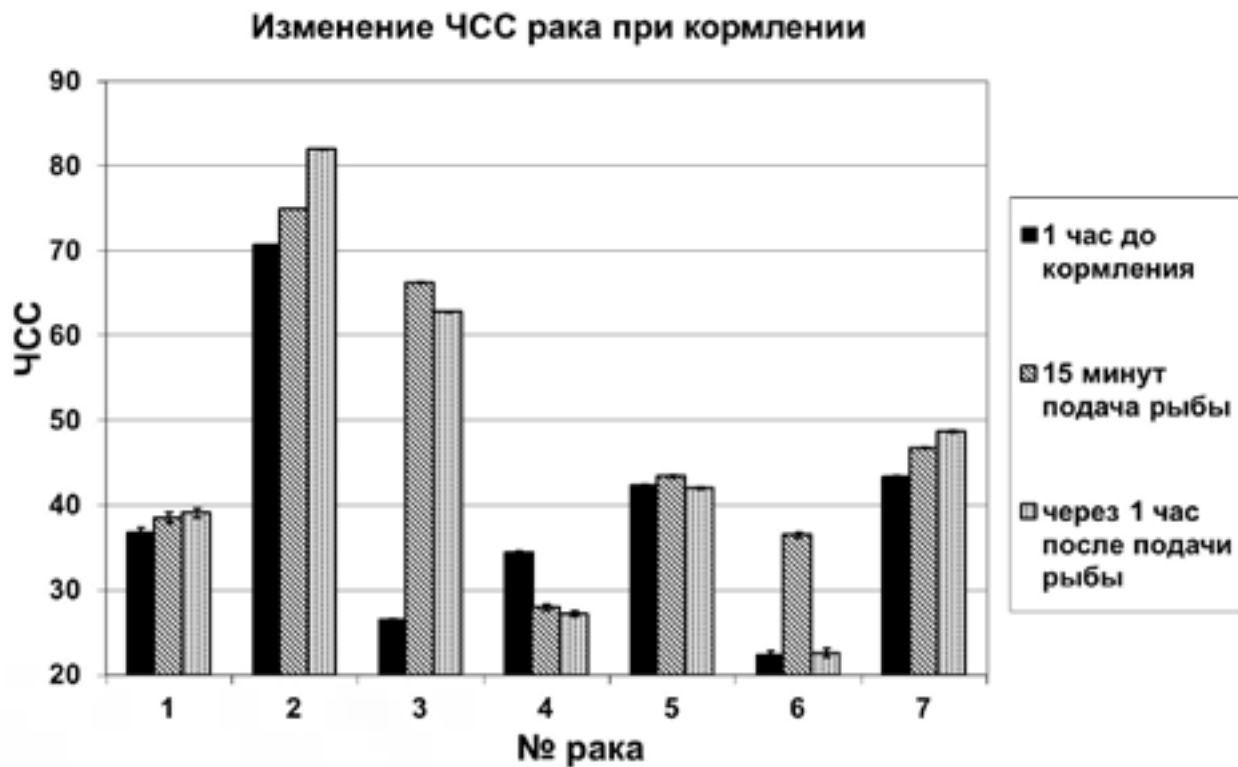


Рис. 3. Изменение ЧСС у раков № 1-7 при подаче рыбы
Fig 3. Heart beats frequencies during feeding in crayfish № 1-7

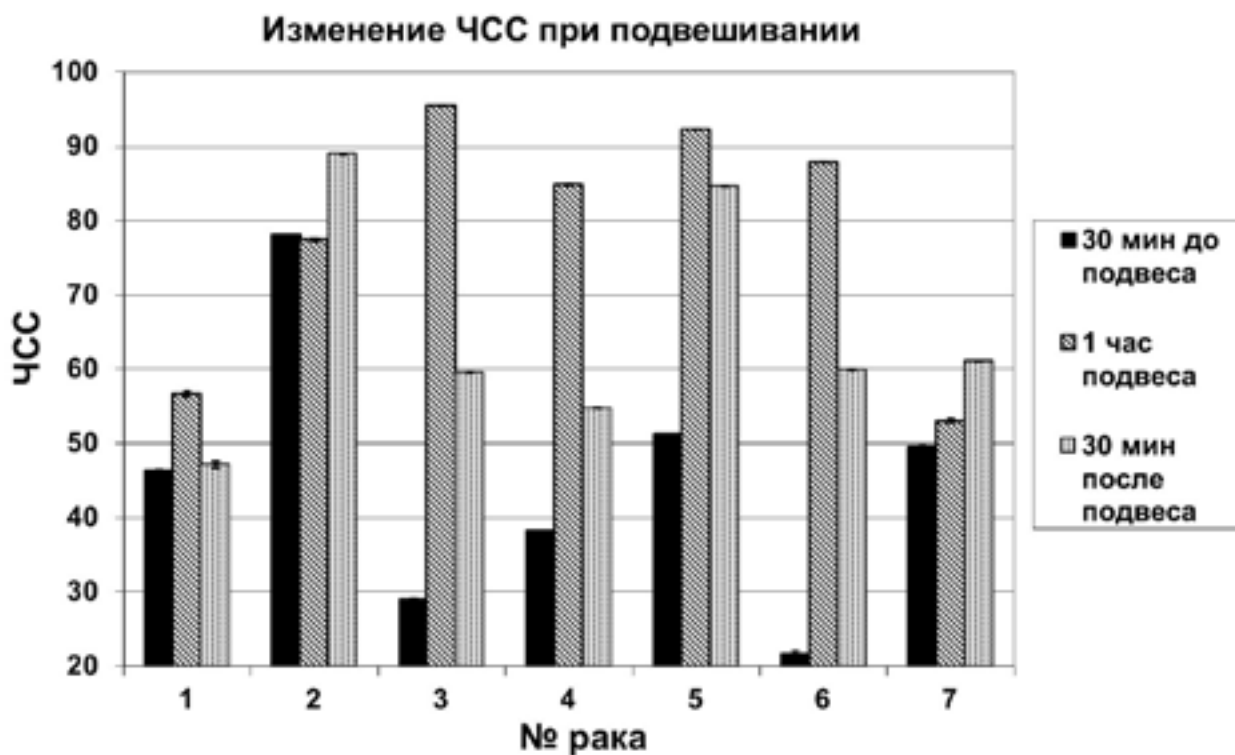


Рис. 4. Изменение ЧСС у раков № 1-7 при подвешивании (стрессорное воздействие)
Fig 4. Heart beats frequencies during hanging of crayfish № 1-7

КАРДИАЛЬНАЯ СИСТЕМА УЗКОПАЛОГО РАКА
(*ASTACUS LEPTODACTILUS*) КАК ТАЙМЕР ЭНДОГЕННОГО ВРЕМЕНИ

Известно, что при линьке у десятиногих раков, к которым относится *Astacus leptodactylus*, статоцисты утрачиваются. Действительно, у рака № 7 (рис. 2), находящегося во время 5-суточного мониторинга в состоянии предлиньки (полностью линька произошла к 5 часам утра четвертых суток наблюдения), реакция кардиосистемы на изменение положения тела относительно вектора гравитации не выражена, а на корм – не отчетлива. Известное участие гормонов в процессе линьки у раков СМН (Crustacean Molting Hormone), обеспечивающий образование новой кутикулы, и EF (Ecdysing Factor), вызывающий сброс старой, указывает на смену доминирующей системы синхронизации с нутриент- и гравитационно-чувствительных на гормон-зависимую.

Заключение

Таким образом, у ракообразных кардиальный таймер является интегратором влияний разных систем синхронизации эндогенных генераторов временных процессов: нутриент-, гравитационно- и гормон-зависимых,

селектируя доминирующую из них в зависимости от функционального состояния. С другой стороны, кардиальный таймер может навязывать темпоральную структуру собственной активности, в том числе, суточную ритмику другим физиологическим системам организма, а также обмену веществ и энергии. Подобная роль кардиального таймера у наземных моллюсков (*Helix pomatia*, *Lymnea stagnalis*, *Aplysia*, *Achatina fulica*) поддерживается определенными зонами ганглиев, для которых характерно взаимодействие полимодальных нейронов, интегрирующих сенсорные входы, и полиэффektorных нейронов [4, 5]. Представленные данные позволяют рассматривать сердце как периферический таймер у ракообразных. Совокупность нейронов, обеспечивающих работу подобных таймеров у моллюсков и, возможно, в ЦНС ракообразных, предположительно служит функциональным аналогом супрахиазматическому ядру гипоталамуса позвоночных - признанному центральному циркадианному осциллятору.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Баевский Р.М. Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма (Автоматизир. система «Светофор»): Метод. Рекомендации. Владивосток: ДВО АН СССР. 1988. 72 с.
2. Быкова Н.А., Левкович П.Р., Кузнецов С.И. Электромагнитные поля внутренних полых органов. М.: Изд-во МГУ. 1996. 233 с.
3. Кулаев Б.С. Эволюция гомеостаза в биологическом пространстве-времени. М.: «Научный мир», 2006. 230с.
4. Основные параметры и вариабельность сердечного ритма у гигантской африканской улитки *Achatina fulica* / Титаренко Е.Е., Пятси Д.Д., Сафонова Т.А., Яшин Ю.П., Журавлев В.Л. // Вестник СПбГУ. Серия Биология. – 2006. - № 3. – С. 84-93.
5. Сафонова Т.А., Журавлев В.Л., Ноздрачев А.Д. Кардиореспираторная система моллюсков. Структура, функции, механизмы регуляции. СПб: Изд-во СПбГУ. 2008. 243с.
6. Федотов В.П., Холодкевич С.В., Строчило А.Г. Изучение сократительной активности сердца раков с помощью нового неинвазивного метода//Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2000. Т. 36, С. 219-22.

7. Чернышева М.П. Циркадианные осцилляторы и гормоны// Цитология. 2013. Т. 55. №11, С. 761-77.
8. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Гормональный фактор пространства и времени внутренней среды организма. СПб.: Наука. 2006. 296 с.
9. Blum, I.D., Lamont, E.W., Abizaid, A. "Competing clocks: metabolic status moderates signals from the master circadian pacemaker." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36 (2012): 254-70.
10. Bray, M.S., Shaw, C.A., Moore, M.W.S., Garcia, R.A.P., Zanutta, M.M., Durgan, D.J., Jeong, W.J., Tsai, J.-Y., Bugger, H., Zhang, D., et al. "Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression." *Am. J Physiol Heart Circ Physiol.* 294 (2008): H1036-47.
11. Buhr, E.D., Yoo, S-H., Takahashi, J.S. "Temperature as a Universal Resetting Cue for Mammalian Circadian Oscillators". *Science* 330 (2010): 379-85.
12. Dodson, C.A., Hore, P.J., Wallace, M.I. "A radical sense of direction: signalling and mechanism in cryptochrome magnetoreception." *Trends Biochem Sci.* 38 (2013): 435-46.
13. Edgar, R.S., Green, E.W., Zhao, Y., van Oojen, G., Olmedo, M., Qin, X., Xu, Y., Pan, M., Valekunja, U.K., Feeney, K.A., Maywood, E.S., Hastings, M., Baliga, N. S., Meroz, M., Millar, A.J., Johnson, C.H., Kyriacou, C.P., O'Neill, J.S., Reddy, A.B. "Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms". *Nature* 485 (2012): 459-64.
14. Egg, M., Köblitz, L., Hirayama, J., Schwerte, T., Folterbauer, C., Kurz, A., Fiechtner, B., Möst, M., Salvenmoser, W., Sassone-Corsi, P., Pelster, B. "Linking Oxygen to Time: The Bidirectional Interaction Between the Hypoxic Signaling Pathway and the Circadian Clock." *Chronobiol. Int.* 30 (2013): 510-29.
15. Gegeer, R.J., Casselman, A., Waddell, S., Reppert, S.M. "Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*." *Nature* 454 (2008): 1014-U61.
16. Kaiser T.S., Neumann D., Heckel D.G. "Timing the tides: genetic control of diurnal and lunar emergence times is correlated in the marine midge *Clunio marinus*". *BMC Genet.* 12 (2011): 49.
17. Lee, A.A., Lau, J.C.S., Hogben, H.J., Biskup, T., Kattinig, D.R., Hore, P.J. "Alternative radical pairs for cryptochrome-based magnetoreception". *JR Soc Interface* 11 (2014): 20131063.
18. Maeda, K., Robinson, A.J., Henbest, K.B., Hogben, H.J., Biskup, T., Ahmad, M., Schleicher, E., Weber, S., Timmela, C.R., Hore, P.J. "Magnetically sensitive light-induced reactions in cryptochrome are consistent with its proposed role as a magnetoreceptor". *PNAS* 109 (2012): 4774-79.
19. Mazzocchi, G., Paziienza, V. "Clock Genes and Clock-Controlled Genes in the Regulation of Metabolic Rhythms." *Chronobiol. Int.* 29 (2012): 227-51.
20. McIntosh, B.E., Hogenesch, J.B., Bradfield, C.A. "Mammalian Per-Arnt-Sim proteins in environmental adaptation." *Physiol. Rev.* 72 (2010): 625-45.
21. Mohawk, J.A., Green, C.B., Takahashi, J.S. "Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals". *Annual. Rev. Neurosci.* 35(2012): 445-62.
22. Neumann D. "Circadian components of semilunar and lunar timing mechanisms." *J. Biol Rhythms* 4 (1989): 285-94.

23. Reilly, D.F., Westgate, E. G., Fitzgerald, G. D. "Peripheral Circadian Clocks in the Vasculature." *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27(2007): 1694-1705.
24. Sassone-Corsi, P. "Physiology. When metabolism and epigenetics converge." *Science* 339, (2013): 148-150.
25. Solov'yov, I.A., Schulten, K. "Magnetoreception through Cryptochrome May Involve Superoxide". *Biophysical Journal.* 96 (2009) : 4804-13.
26. Stangherlin, A., Reddy, A.B. "Regulation of Circadian Clocks by Redox Homeostasis." *The J. Biol. Chem.* 288 (2013): 26505-11.
27. Tomioka K., Matsumoto A. "A comparative view of insect circadian clock systems." *Cellular and Molecular Life Sciences* 67(2010):1397-1406.
28. Zantke J., Ishikawa-Fujiwara T., Arboleda E., Lohs C., Schipany K., Hallay N., Straw A.D., Todo T., Tessmar-Raible K. Circadian and circalunar clock interactions in a marine annelid // *Cell Rep.* V. 5. P. 99-113. 2013.

REFERENCES:

1. Baevsky R.M. "The evaluation of organism's functional status by mathematic analysis of heart rate (Computerized system "Traffic lights"): Recommended practice." Vladivostok, DVO RAN SSSR. (1988). 72 c.
2. Bikova N.A., Levkovich P. R., Kuznetsov S. I. "Electromagnetic fields of internal hollow organs". M., (1996). 233 c.
3. Kulaev B.C. "Evolution of homeostasis in biological space-time." M., (2006). 230c.
4. "Basic parametrs and variability of heard rate in gigantic African mollusk *Achatina fulica*" / Titarenko E.E., Pjatsi D.D., Safonova T.A., Jashin U.P., Zuravlev V. L. // *Vestnik SPbSU.Ser 3* (2006). Issue 3: 84-93.
5. Safonova T.A., Zuravlev V.L., Nozdrachev A.D. "Cardiorespiratory system of molluscs. Structures, functions, mechanisms of control." SPb., (2008). 243c.
6. Fedotov V.P., Holodkevich S.V., Stochilo A.G. "Study of contractive activity of heard in a crayfish by new non-invasive method." *Journal of evolution biochemistry and physiology* 36 (2000): 219-22
7. Chernysheva M.P. "Circadian oscillators and hormones". *Cytology* 55 (2013): 761-77
8. Chernysheva M.P., Nozdrachev A.D. Hormonal factor of space-time of organism's internal environment. SPb., (2006). 296 p.
9. Blum, I.D., Lamont, E.W., Abizaid, A. "Competing clocks: metabolic status moderates signals from the master circadian pacemaker." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36 (2012): 254-70.
10. Bray, M.S., Shaw, C.A., Moore, M.W.S., Garcia, R.A.P., Zanutta, M.M., Durgan, D.J., Jeong, W.J., Tsai, J.-Y., Bugger, H., Zhang, D., et al. "Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression." *Am. J Physiol Heart Circ Physiol.* 294 (2008): H1036-47.
11. Buhr, E.D., Yoo, S-H., Takahashi, J.S. "Temperature as a Universal Resetting Cue for Mammalian Circadian Oscillators". *Science* 330 (2010): 379-85.
12. Dodson, C.A., Hore, P.J., Wallace, M.I. "A radical sense of direction: signalling and

- mechanism in cryptochrome magnetoreception." *Trends Biochem Sci.* 38 (2013): 435-46.
13. Edgar, R.S., Green, E.W., Zhao, Y., van Oojen, G., Olmedo, M., Qin, X., Xu, Y., Pan, M., Valekunja, U. K., Feeney, K.A., Maywood, E.S., Hastings, M., Baliga, N.S., Meroow, M., Millar, A. J., Johnson, C.H., Kyriacou, C.P., O'Neill, J.S., Reddy, A.B. "Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms". *Nature* 485 (2012): 459-64.
 14. Egg, M., Köblitz, L., Hirayama, J., Schwerte, T., Folterbauer, C., Kurz, A., Fiechtner, B., Möst, M., Salvenmoser, W., Sassone-Corsi, P., Pelster, B. "Linking Oxygen to Time: The Bidirectional Interaction Between the Hypoxic Signaling Pathway and the Circadian Clock." *Chronobiol. Int.* 30 (2013): 510-29.
 15. Gegear, R.J., Casselman, A., Waddell, S., Reppert, S.M. "Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*." *Nature* 454 (2008): 1014-U61.
 16. Kaiser T.S., Neumann D., Heckel D.G. "Timing the tides: genetic control of diurnal and lunar emergence times is correlated in the marine midge *Clunio marinus*". *BMC Genet.* 12 (2011): 49.
 17. Lee, A.A., Lau, J.C.S., Hogben, H.J., Biskup, T., Kattnig, D.R., Hore, P.J. "Alternative radical pairs for cryptochrome-based magnetoreception". *JR Soc Interface* 11 (2014): 20131063.
 18. Maeda, K., Robinson, A.J., Henbest, K.B., Hogben, H.J., Biskup, T., Ahmad, M., Schleicher, E., Weber, S., Timmela, C.R., Hore, P.J. "Magnetically sensitive light-induced reactions in cryptochrome are consistent with its proposed role as a magnetoreceptor". *PNAS* 109 (2012): 4774-79.
 19. Mazzoccoli, G., Paziienza, V. "Clock Genes and Clock-Controlled Genes in the Regulation of Metabolic Rhythms." *Chronobiol. Int.* 29 (2012): 227-51.
 20. McIntosh, B.E., Hogenesch, J.B., Bradfield, C.A. "Mammalian Per-Arnt-Sim proteins in environmental adaptation." *Physiol. Rev.* 72 (2010): 625-45.
 21. Mohawk, J.A., Green, C.B., Takahashi, J.S. "Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals". *Annual. Rev. Neurosci.* 35(2012): 445-62.
 22. Neumann D. "Circadian components of semilunar and lunar timing mechanisms." *J. Biol Rhythms* 4 (1989): 285-94.
 23. Reilly, D.F., Westgate, E.G., Fitzgerald, G.D. "Peripheral Circadian Clocks in the Vasculature." *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27(2007): 1694-1705.
 24. Sassone-Corsi, P. "Physiology. When metabolism and epigenetics converge." *Science* 339, (2013): 148-150.
 25. Solov'yov, I.A., Schulten, K. "Magnetoreception through Cryptochrome May Involve Superoxide". *Biophysical Journal.* 96 (2009) : 4804-13.
 26. Stangherlin, A., Reddy, A.B. "Regulation of Circadian Clocks by Redox Homeostasis." *The J. Biol. Chem.* 288 (2013): 26505-11.
 27. Tomioka K., Matsumoto A. "A comparative view of insect circadian clock systems." *Cellular and Molecular Life Sciences* 67(2010):1397-1406.
 28. Zantke J., Ishikawa-Fujiwara T., Arboleda E., Lohs C., Schipany K., Hallay N., Straw A.D., Todo T., Tessmar-Raible K. Circadian and circalunar clock interactions in a marine annelid // *Cell Rep.* V. 5. P. 99-113. 2013.