

УДК 616.899-053.9

## ЦИРКАДИАННАЯ ЭПИГЕНЕТИКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

©**Волобуев А. Н.**, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

©**Романчук Н. П.**, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

©**Пятин В. Ф.**, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, Pyatin\_vf@list.ru

## CIRCADIAN EPIGENETICS OF ALZHEIMER'S DISEASE

©**Volobuev A.**, Dr. habil., Samara State Medical University,  
Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

©**Romanchuk N.**, Samara State Medical University,  
Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

©**Pyatin V.**, Dr. habil., Samara State Medical University,  
Samara, Russia, Pyatin\_vf@list.ru

*Аннотация.* Междисциплинарное и межведомственное взаимодействие, геронтоневрологическая и геронтопсихиатрическая комбинированная нейрореабилитация болезни Альцгеймера (БА), сочетание здорового образа жизни, физической активности, функционального питания и поддержания активности «когнитивного мозга» на платформе 4П медицины создадут медико–экономический базис для индивидуального и регионального увеличения продолжительности жизни человека.

В работе показано, что наличие специфических мутаций в генах предрасположенности к БА повышает вероятность развития заболевания. Использование в современном лечебно–диагностическом процессе, наряду с гибридными и комбинированными методами управления «когнитивным мозгом», IT–технологий и автоматического анализа полногеномного секвенирования нового поколения повышает качество оказания медицинской помощи. Изучение генетических и эпигенетических особенностей нейродегенерации позволит внедрить в клиническую практику более эффективные методы лечения возраст-зависимых когнитивных расстройств.

Циркадианная эпигенетика и современная хрономедицина — это инновационные направления науки, изучающие комплексное влияние космических, биофизических, биологических, генетических, медицинских и социальных показателей (маркеров, факторов) на организм человека.

*Abstract.* Interdisciplinary and interdepartmental interaction, gerontoneurological and gerontopsychiatric combined neurorehabilitation of Alzheimer's disease (AD), the combination of healthy lifestyle, physical activity, functional nutrition, circadian rhythms and maintenance of the activity of "cognitive brain" on the 4P medicine platform will create a medical and economic basis for individual and regional increase in human life expectancy.

The paper shows that the presence of the specific mutations in the genes of predisposition to AD increases the risk of developing the disease. Using, alongside with hybrid and combined methods of managing the "cognitive brain", IT-technologies and new-generation automatic analysis

of full-genome sequencing in modern medical–diagnostic process improves the quality of medical care. The study of genetic and epigenetic features of neurodegeneration will allow to introduce more effective methods of treatment of age–dependent cognitive disorders into clinical practice.

Circadian epigenetics and modern chronomedicine are innovative fields of science that study the complex influence of cosmic, biophysical, biological, genetic, medical and social factors on the human body.

*Ключевые слова:* болезнь Альцгеймера, когнитивное здоровье, когнитивная нейрофизиология, нейровизуализация, нейропластичность, нейрореабилитация, функциональное питание, хрономедицина, фармакогеномика, фармакоэпигеномика, эпигенетика, эпигенетические препараты.

*Keywords:* Alzheimer’s disease, cognitive health, cognitive neuroscience, neurovisualization, neuroplasticity, neurorehabilitation, functional food, chronomedicine, epigenetics, epigenetic drugs, pharmacogenomics, pharmacoepigenomics.

### *Введение*

Важная роль генетических и эпигенетических факторов в развитии возраст-зависимых заболеваний, в частности когнитивного снижения, доказана многочисленными исследованиями. Эпигенетические механизмы, хотя и являются обратимыми, могут вызывать долговременные изменения в контроле экспрессии генов, приводя к длительным и прогрессирующим поведенческим отклонениям, и характерным неврологическим и психическим расстройствам [1–3].

Наличие специфических мутаций в генах предрасположенности к БА повышает вероятность развития заболевания. Современное использование в лечебно-диагностическом процессе наряду с гибридными и комбинированными методами управления «когнитивным мозгом», IT-технологий и автоматического анализа полногеномного секвенирования нового поколения повышают качество оказания медицинской помощи. Генетические и эпигенетические инновации нейродегенерации когнитивных нарушений позволят внедрить в клиническую практику более эффективные методы лечения возраст-зависимых когнитивных расстройств [4–5].

Эпигенетические препараты могут обратить вспять эпигенетические изменения в экспрессии генов и могут открыть будущие пути в терапии БА. Индивидуальные различия в лекарственном ответе связаны с генетической и эпигенетической изменчивостью и детерминантами заболевания.

Современные терапевтические стратегии лечения БА направлены на основные патогенетические механизмы, потенциально участвующие в развитии БА. Основными патогенными процессами (целями воздействия препаратов) являются: генетические дефекты, накопление  $\beta$ -амилоида, апоптоз, дефицит нейромедиаторов, нейротрофический дефицит, потеря нейронов, нейровоспаление, окислительный стресс, дисметаболизм кальция, нейронный гипометаболизм, нарушение липидного обмена, нарушение мозговой деятельности, нейрональная дисфункция, а также алиментарный и/или метаболический дефицит.

Геронто-неврологическими и геронтопсихиатрическими исследованиями установлено, что при наследственных формах БА основными генами, отвечающими за ее развитие, являются: ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (amyloid precursor protein, APP, 21-я хромосома), гены, кодирующие ферменты (т. н. альфа-, бета- и гамма-секретазы), которые, в свою очередь, метаболизируют APP: пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин

2 (1-я хромосома). При спорадических формах БА особого внимания заслуживает гетеро- или гомозиготное носительство 4-й изоформы гена аполипопротеина Е (АpoЕ 4) — у таких пациентов БА развивается раньше и обычно имеет более злокачественное течение, чем у людей со 2-й или 3-й изоформами АpoЕ (АpoЕ — белок с множественными функциями, который экспрессируется в головном мозге, но не в нейронах, а в глиальных клетках; АpoЕ участвует в процессах регенерации при повреждениях центральной нервной системы; доказано участие АpoЕ в компенсаторном холинергическом синаптогенезе; показана взаимосвязь генотипа АpoЕ и холинергического дефицита при БА: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу копий аллеля гена АpoЕ4; до конца механизм участия гена АpoЕ в генезе БА неясен).

### 1. Клиническая эпидемиология болезни Альцгеймера

Инновации циркадианной эпигенетики БА свидетельствуют, что развитие и прогрессирование БА определяются генетическими факторами лишь у 10% всех пациентов с БА (так называемая «чистая» БА, или БА с ранним началом). В остальных случаях на скорость развития нейродегенеративного процесса оказывают влияние многие факторы (риска). Пожилой возраст является наиболее сильным фактором риска БА. Пик заболеваемости БА приходится на 80–90 годы жизни: переход через 80-летний рубеж утраивает риск развития данного заболевания (распространенность БА среди лиц старше 85 лет составляет 25–30%). Большое значение имеет также семейный анамнез по данному заболеванию, особенно при его начале в возрасте до 65 лет. Считается, что риск развития БА в 4 раза выше у близких родственников больных и в 40 раз — при наличии в роду двух и более случаев деменции. По эпидемиологическим данным, около 30% больных с БА имеют родственников, болевших БА [6–7].

К другим факторам, повышающим риск развития БА, относятся: неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте, атеросклероз магистральных артерий головы, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, избыточный вес, гиподинамия, хроническая гипоксия (например, при заболеваниях дыхательных путей), черепно-мозговая травма в анамнезе, низкий уровень образования, низкая интеллектуальная активность в течение жизни, эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте, женский пол [8–9].

Возникновение определенных элементов деменции альцгеймеровского типа различной степени тяжести довольно обычный итог терминального периода развития организма человека (Рисунок 1).

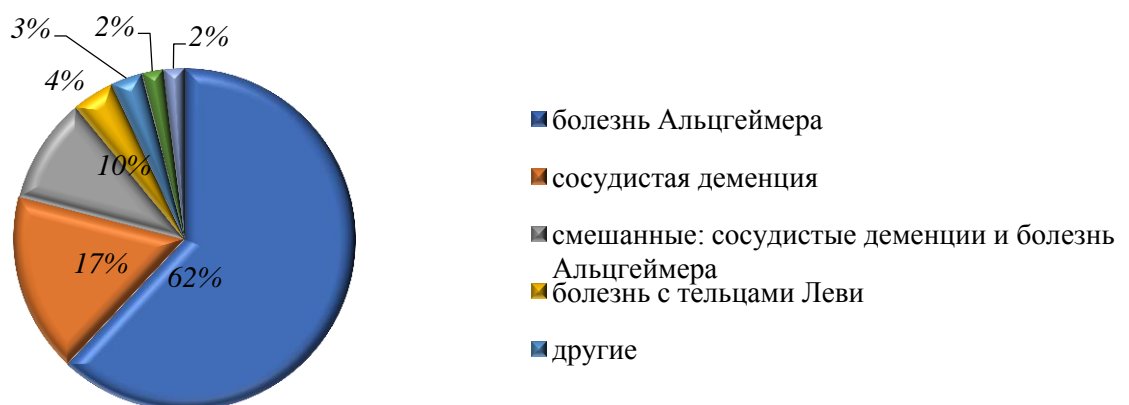


Рисунок 1. Типичные заболевания в старшем трудоспособном возрасте.

В Самарском регионе с 2018 года начата междисциплинарная и межведомственная работа по ведению регистра с сосудистой деменцией и БА (Таблица 1).

Таблица 1.  
 ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ И БА В РЕГИОНЕ

Возраст	Оба пола	Мужчин	Женщин
60 лет и старше	719 578	249 787	469 791
75 лет и старше	224 336	61 096	163 240
90 лет и старше	12 063	2 446	9 617
100 лет и старше	308	86	222

*Заболеваемость сосудистой Деменцией и болезнью Альцгеймера в в возрасте 75 лет и старше составляет 13%, а 90 лет и старше 50%.*

*Прогноз: в Самарской области проживает в возрасте 75 лет и старше более 224 тыс. чел., что составляет свыше 33 тыс. чел больных с сосудистой деменцией и БА*

### 2. Генотипы и фенотипы болезни Альцгеймера

Существует гипотеза генетической предрасположенности к БА. Эта предрасположенность связана с геном ApoE. Этот ген контролирует синтез белка аполипопротеин E, который играет важную роль в метаболизме, в частности регулирует уровень холестерина в крови, метаболизм витамина Д и т. д. Наиболее опасен аллель ApoE-ε4. Установлено, что риск заболевания болезнью Альцгеймера после 85 лет для гомозигот ApoE-ε2 / ApoE-ε2 составляет у мужчин 4-5%, женщин 6-8% при частоте этого генотипа у европейцев 0,4%. Для гомозигот ApoE-ε4 / ApoE-ε4 у мужчин 51-52%, женщин 60-68% при частоте этого генотипа у европейцев 2%. Генотип ApoE-ε4 / ApoE-ε4 также негативно влияет на развитие гиппокампа, уменьшая его размеры и ухудшая структурную организацию [6].

Гены кодируют информацию о строении белков. В частности ген APOE кодирует информацию о строении одного из белков аполипопротеинов. Любой ген состоит из комплементарной последовательности пар нуклеотидов. Но лишь определенные последовательности нуклеотидов в гене кодируют информацию о белке. Эти последовательности называются экзонами (expression regions). Между экзонами находятся некоторые промежуточные последовательности, которые называются интронами (intervening sequences). Интроны не кодируют информацию о структуре белка. Более 75-95% последовательности нуклеотидов в ДНК человека представляют собой интроны.

Установлено, что три фенотипа возникают в результате доминирования аллелей ε2 и ε3 над аллелем ε4.

В Таблице 2 показаны три фенотипа с их частотами, следующими из закона Харди-Вайнберга:

ФЕНОТИПЫ С ИХ ЧАСТОТАМИ

Таблица 2.

Фенотипы	Φ1	Φ2	Φ3
Генотипы в фенотипах	e4/e4	e2/e2+e3/e3+2e2/e3	e2/e4+e3/e4
Частоты фенотипов	r <sup>2</sup>	p <sup>2</sup> + q <sup>2</sup> + 2pq	2pr+2qr

В соответствии с Таблицей 2 имеем  $\Phi1 + \Phi2 + \Phi3 = r^2 + 1 - 2r + r^2 + 2r - 2r^2 = 1$ .

Частоты фенотипов в соответствии с таблицей 2 можно вычислить по формулам:

$$\Phi_2 = (p + q)^2 = (1 - r)^2 \text{ и } \Phi_3 = 2r(p + q) = 2r(1 - r).$$

Таким образом, используя данные частоты аллеля  $r=0,141$ , находим частоты фенотипов:

$$\begin{aligned} \Phi_1 &= r^2 = 0.141^2 = 0.0199 = 1.99\% , \\ \Phi_2 &= (1 - r)^2 = (1 - 0.141)^2 = 0.738 = 73.8\% , \\ \Phi_3 &= 2r(1 - r) = 2 \cdot 0.141 \cdot (1 - 0.141) = 0.242 = 24.2\% . \end{aligned}$$

Аллель  $\epsilon_4$  определяет предрасположенность к болезни Альцгеймера.

В Таблице 3 показана вероятность заболевания болезнью Альцгеймера для мужчин и женщин.

Таблица 3.

### ВЕРОЯТНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Генотипы	Мужчины	Женщины
$\epsilon_2/\epsilon_2$ or $\epsilon_2/\epsilon_3$	4-5	6-8
$\epsilon_3/\epsilon_3$	7-8	10-12
$\epsilon_2/\epsilon_4$	18-20	27-31
$\epsilon_3/\epsilon_4$	22-23	30-35
$\epsilon_4/\epsilon_4$	51-52	60-68

Анализируя Таблицу 3, приходим к следующим выводам. Несмотря на то, что для фенотипа  $\Phi_1$  очень высока вероятность заболеть БА (51-52% у мужчин и 60-68% у женщин), его распространенность в популяции очень невелика  $\Phi_1 = 1.99\%$ . Попадание человека в эту группу (фенотип) можно считать личной неудачей. Человек попадает в группу риска.

Для фенотипа  $\Phi_2$  вероятность заболеть БА составляет для мужчин 11-13% для женщин 16-20%. Распространенность фенотипа  $\Phi_2$  в популяции очень высокая  $\Phi_2 = 73.8\%$ . Попадание людей в эту группу (фенотип), по-видимому, можно считать наибольшей удачей.

Фенотип  $\Phi_3$  достаточно распространен в популяции. Его частота  $\Phi_3 = 24.2\%$ . Вероятность заболеть болезнью БА для этого фенотипа высокая. Для мужчин эта вероятность 40–43%, для женщин 57–66%. По вероятности заболевания фенотип  $\Phi_3$  приближается к фенотипу  $\Phi_1$ , но его распространенность в популяции более чем в 12 раз выше.

### 3. Клиническая эпигенетика болезни Альцгеймера

Генетическая составляющая БА сама по себе не может в полной мере объяснить патогенез заболевания. Мутации в генах, кодирующих *APP*, *PSEN1* и *PSEN2*, как известно, вызывают раннее начало семейной формы БА. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев присутствие *APOE*  $\epsilon_4$  аллелей оказывается лишь фактором риска, а не причиной болезни. Эпигенетические механизмы и/или факторы окружающей среды могут влиять на риск развития БА. Изучение эпигенетических изменений при БА может помочь объяснить, в частности, почему у некоторых членов семьи болезнь развивается, а у других нет. Исследования монозиготных близнецов указывают на то, что в молодости близнецы практически неотличимы по их генетическим профилям, но у пожилых пар близнецов наблюдают существенные различия в эпигенетических профилях. Большой объем данных

свидетельствует о том, что ген–экологические взаимодействия реализуются в патофизиологии разных типов деменции при участии эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов. Воздействия определенных компонентов пищи, токсинов, а также модификации поведения могут активировать или ингибировать экспрессию генов без изменения структуры входящей в их состав.

Становится очевидным, что разные внешние раздражители, в том числе инфекции, курение, воздействие радиации, пестицидов, гормонов, тяжелых металлов, а также различные пищевые, эмоциональные и социальные факторы могут приводить к изменениям экспрессии генов. Окружающая среда воздействует на профили экспрессии генов различных типов клеток, включая нервные, что приводит к изменениям транскрипции, связанным с различными заболеваниями, в том числе БА. Наряду с факторами окружающей среды, некоторые другие факторы риска, такие как артериальная гипертензия среднего возраста, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и курение, повышают риск развития БА; эти факторы, по всей видимости, способны как ускорить, так и замедлить развитие деменции. Так, сочетание наличия аллеля *APOE*  $\epsilon 4$  и повышенного уровня холестерина в крови увеличивает риск БА. Исследования показали, что у пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе, прогрессирование БА зависит от взаимодействия сосудистых факторов и носительства *APOE*  $\epsilon 4$  [10].

Понимание механизмов ген–экологических взаимодействий, возможно, позволит в будущем привести к разработке лечебно-профилактических мер, направленных на предотвращение развития БА. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, потенциально обратимы. В отличие от мутантных (дефектных) генов, повреждения в которых сохраняются постоянно и, находясь в зародышевой линии клеток, передаются будущим поколениям, метилированные гены могут быть деметилированы с помощью диеты, тех или иных препаратов и изменения образа жизни.

Более 80% нарушений головного мозга связаны с множественными геномными дефектами в сочетании с факторами окружающей среды и эпигенетическими явлениями. Классические эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию микро-РНК (miRNAs), являются одними из основных регуляторных элементов, контролирующими метаболические пути на молекулярном уровне, с эпигенетическими модификациями, контролирующими экспрессию генов транскрипционно, и микроРНК, подавляющими экспрессию генов пост-транскрипционно. Эпигенетические изменения связаны с развитием заболеваний, воздействием окружающей среды, лечением и старением. Эпигенетические изменения обратимы и потенциально могут быть направлены на фармакологическое вмешательство. Как гиперметилирование и *hypomethylation* ДНК, изменения *chromatin* и микроРНК регуляции являются общими в возраст-зависимых заболеваниях и во многих психоневрологических, неврологических и нейродегенеративных расстройствах. Основные эпигенетические механизмы могут способствовать патологии БА.

Эпигенетические препараты могут обратить вспять эпигенетические изменения в экспрессии генов и могут открыть будущие пути в терапии БА.

Индивидуальные различия в лекарственном ответе связаны с генетической и эпигенетической изменчивостью и детерминантами заболевания [11].

Наиболее изученный ген, эффект которого проявляется на поздних стадиях БА, — *APOE*, расположенный на 19-й хромосоме. Ген *APOE* имеет три аллеля — *APOE*  $\epsilon 2$ , *APOE*  $\epsilon 3$  и *APOE*  $\epsilon 4$ . Аллель *APOE*  $\epsilon 4$  имеет самое высокое влияние на риск возникновения БА. Риск БА у носителей  $\epsilon 4/\epsilon 4$  генотипа выше, чем у лиц с одним аллелем  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 2/\epsilon 4$  — увеличение риска в 2,6 раза;  $\epsilon 3/\epsilon 4$  — в 3,2 раза;  $\epsilon 4/\epsilon 4$  — в 14,9 раза в сравнении с носителями  $\epsilon 3/\epsilon 3$

аллеля) в европейской популяции. Наличие *APOE* ε4 аллеля не обеспечивает обязательного развития БА; предполагается, что существуют дополнительные факторы, модулирующие влияние *APOE* ε4 аллеля на развитие БА, такие как вклад других генов восприимчивости и факторов окружающей среды. Однако наличие *APOE* ε4 аллеля является наиболее важным фактором риска для развития СДАТ. Помимо *APOE*, есть много других генов, обуславливающих повышение риска возникновения БА. Роль некоторых из них была подтверждена генетическими исследованиями, в то время как роль других остается спорной.

#### *4. Циркадианная биофизика и эпигенетика болезни Альцгеймера*

Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т.д.), т. е. не должна затрагивать нормально функционирующих нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей [12].

Мозг в процессе эволюции адаптировался к работе в условиях многоуровневой и полифункциональной информационной и электромагнитной «перегрузки». Гиперсеть когнитивного постоянно коррелирует и работает со всеми структурами причинных связей воспринимаемых объектов и интегрированной информации [13].

Циркадианная эпигенетика и современная хрономедицина — это инновационные технологии, изучающие комплексное влияние космических, биофизических, биологических, генетических, медицинских и социальных показателей (маркеров, факторов) на организм человека [8, 14].

Установлено, что успехи в изучении генетического полиморфизма, влияющего на мозг, вряд ли позволят исчерпывающим образом объяснить все стороны поведения человека, поскольку детерминанты поведения и психики не могут быть сведены к набору биохимических «ключей».

Активное и когнитивное долголетие — это биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация, циркадианное функционирование нейрооси «мозг—кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты» на ежедневном полифункциональном диетическом комплексе функциональных продуктов питания [15]. Современная нутригенетика и нутригеномика персонифицировали генетический контроль в нутрициологии.

Авторами разработаны десять комбинированных и/или дополнительных методов, которые активируют процессы нейрогенеза и нейропластичность [14, 16]. Разработан алгоритм ранней диагностики КН [17].

Своевременная комбинированная психофармакологическая и психотерапевтическая тактика лечения позволяет проводить эффективную психотерапию психосоматических расстройств [7].

Усовершенствован способ определения плотности биоткани в патологическом очаге с помощью ПЭТ [18]. Комбинированный анализ результатов ЭЭГ и ПЭТ улучшает диагностический и лечебный процесс [19–20].

Усовершенствован авторский метод секвенирования нуклеотидной последовательности [1].

Открытие саморегулирующейся петли обратной связи транскрипции-трансляции как центрального компонента механизма молекулярных часов, с помощью которого гены контролируют циркадианные колебания в клетках и тканях, привело к новой парадигме в нашем понимании того, как организмы адаптируются к циклу «день–ночь».

Общий принцип работы системы молекулярных часов основан на взаимодействии систем обратной связи транскрипции и трансляции белков. Этот молекулярный механизм актуален не только для клеток супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ), но и для других областей мозга и тканей, но именно осциллятор СХЯ является ведущим в регуляции работы организма.

Метилирование ДНК — наиболее хорошо изученный механизм эпигенетической регуляции (активации и инактивации генов). Профили метилирования стабильны, за исключением случаев их активного изменения. Они могут сохраняться на протяжении десятилетий и даже передаваться из поколения в поколение.

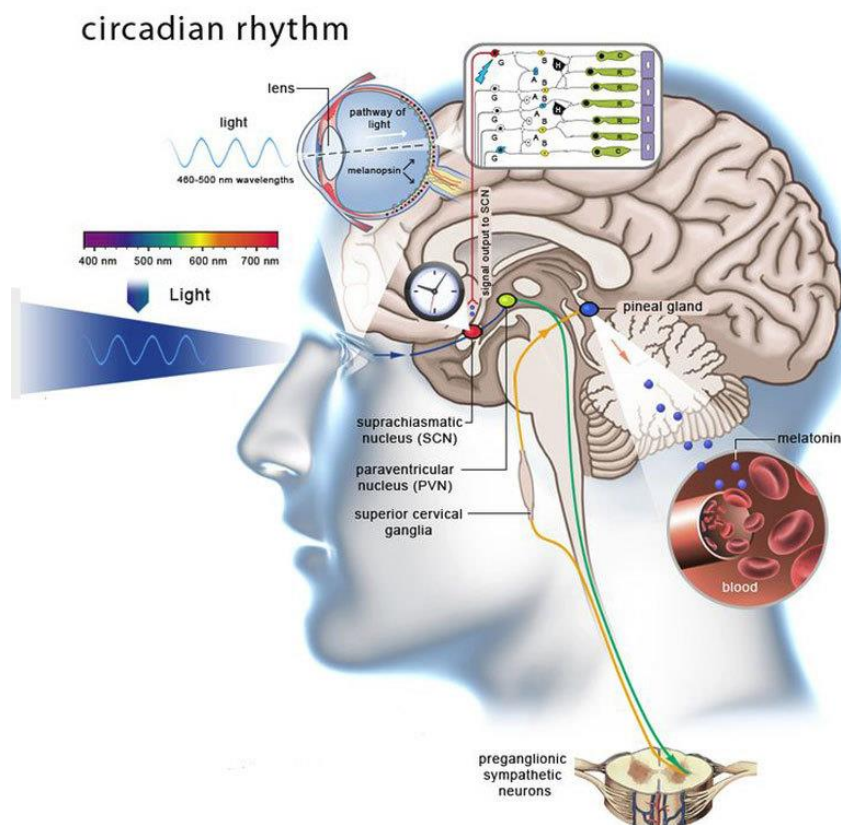


Рисунок 2. Нейрофизиологические механизмы циркадианной эпигенетики.

В современной циркадианной биофизике и эпигенетике различают эндогенные и экзогенные десинхронозы, которые по этиологии подразделяют на следующие группы [12–13]:

- 1) фотодесинхронозы (световая естественная сезонная или искусственная световая депривация);
- 2) бародесинхронозы (резкое изменение атмосферного давления);
- 3) термодесинхронозы (изменение температуры внешней среды);
- 4) десинхронозы перемещения (переезды, перелеты, вахтовая работа);
- 5) гелиодесинхронозы (изменение активности солнца);
- 6) социальные десинхронозы;
- 7) медицинские десинхронозы (применение активаторов теломеразы, ятрогенного мелатонина, геропротекторов и др.).



Комбинированные биофизические факторы «человек-машина-среда» возникновения десинхронозов следующие:

1. Биотропные факторы антропогенного происхождения:
  - а) токсические вещества, например, алкоголь, физические и другие воздействия;
  - б) социальные стрессы;
  - в) информационные стрессы;
  - г) электромагнитная «перегрузка».
2. Рассогласование ритма сон-бодрствование.
3. Рассогласование между суточным динамическим стереотипом организма и дискретным ременем, возникающим при трансмеридиональных перелетах.
4. Орбитальные и межпланетные космические полеты.
5. Активированные природные внешние факторы возникновения десинхронозов.

Эпигенетическое старение и старение теломер взаимосвязаны по принципу «качелей». У разных людей возраст по метилированию выше или ниже хронологического возраста в среднем на 2 года. 40% этой вариабельности обусловлено наследственностью. Некоторые распространенные варианты генов могут заставлять эпигенетические часы идти быстрее или медленнее. Наиболее значимые генетические варианты связывают теломерное старение с возрастом по метилированию. Чем быстрее идут эпигенетические часы человека, тем длиннее его теломеры. Чем медленнее эпигенетические часы, тем теломеры короче [21].

Известно, что биосинтез мелатонина (МТ) в большей мере зависит от спектрального состава светового потока и что степень этого влияния возрастает с уменьшением длины волны: ни инфракрасный, ни красный свет на мелатонинообразующую функцию эпифиза практически не влияют. Под влиянием желтого света она, хоть и слабо, но все же меняется, зеленый вызывает заметное уменьшение продукции МТ, а голубой — оказывает сильное влияние. Преобладание зеленого и голубого спектров объясняет максимальное снижение концентрации индоламина в полдень и летний всплеск гормональной активности половых желез у многих млекопитающих: голубой и зеленый подавляют мелатонинообразующую функцию эпифиза [22–24].

Непосредственно эпифизом продуцируется около 80% циркулирующего в крови МТ, который не накапливается в этом органе, а сразу путем пассивной диффузии поступает из пинеалоцитов в кровоток. Высокая плотность связывающих МТ участков была выявлена на молекуле гемоглобина, что может свидетельствовать о роли гемоглобина как переносчика МТ в кровотоке к органам-мишеням. Транспортной формой для мелатонина является сывороточный альбумин. МТ имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро устраняется из кровотока. Он поступает в печень, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM, aMT6s), главного метаболита, который выводится с мочой. Определение уровня МТ в плазме крови требует получения образцов крови через короткие промежутки времени. Этого можно избежать, определяя уровень 6-SOM в моче. Около 90% МТ секретируется с мочой в форме aMT6s, и уровень aMT6s хорошо коррелирует с уровнем МТ крови в период сбора проб мочи.

Известно (Рисунок 3), что ритм продукции МТ эпифизом носит циркадианный характер. Синтез и выделение МТ стимулируется темнотой и ингибируется светом. В течение световых часов фоторецепторные клетки сетчатки глаза гиперполяризованы, нервный сигнал не поступает в супрахиазматические ядра, что соответственно тормозит выделение норадреналина. В это время система ретиногипоталамус-эпифиз находится в покое, МТ секретируется мало. С наступлением темноты гиперполяризация фоторецепторов исчезает,

нервный сигнал освобождает норадреналин, активируя, таким образом, систему ретиногипоталамус-эпифиз; количество  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторов в эпифизе увеличивается. Увеличивается активность ферментов, которые регулируют синтез МТ, инициируя его выделение. Кроме суточного, существует и сезонный ритм МТ. Поздней осенью и зимой в связи с уменьшением освещенности уровень гормона в организме повышается. Весной и летом, наоборот, концентрация МТ в организме снижается. Однако при этом сохраняется суточная ритмика образования мелатонина. Эти изменения обусловлены флюктуацией ферментативной активности ключевых ферментов синтеза МТ—N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-метилтрансферазы, что превращает эпифиз в своеобразные биологические «часы», имеющие прямое отношение к регуляции циркадных и циркадианных ритмов в организме. Эпифиз, способный трансформировать поступившую информацию об изменении освещенности в нейроэндокринный ответ, наряду со световоспринимающим аппаратом, супрахиазматическими ядрами гипоталамуса NSC (основным пейсмекером организма), нервной эффекторной цепью, передающей информацию на периферию к органам и тканям, нейросекреторными ядрами гипоталамуса и туберальной частью гипофиза как гуморальными эффекторными элементами, внутренними нейрональными и гуморальными связями, соединяющими элементы между собой, входит в состав циркадианной фотопериодической системы. Выявлено, что фотопериодическая информация, переключаясь в супрахиазматические ядра гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к пинеальной железе. МТ по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах.

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что мелатонин является адаптационным гормоном, участвующим в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов. Действие мелатонина проявляется в обеспечении нормальной биоэлектрической активности мозга, циркадианных ритмов, в регуляции активности гипоталамо-гипофизарной области, иммунной системы и антистрессорной защиты организма. Нарушение продукции и рецепции мелатонина может быть одним из звеньев патогенеза большого круга заболеваний, сопровождающихся нейроиммунологическими нарушениями. Кроме того, мелатонин может использоваться в различных областях профилактической и клинической медицины, однако при его назначении необходимо учитывать эндогенные ритмы функционального состояния самого эпифиза.

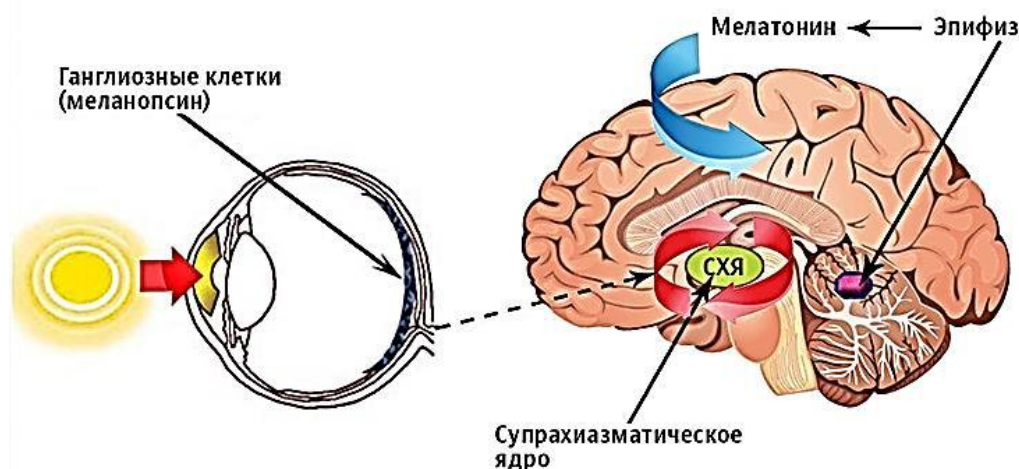


Рисунок. 3. Механизм выработки мелатонина с помощью супрахиазматических ядер.

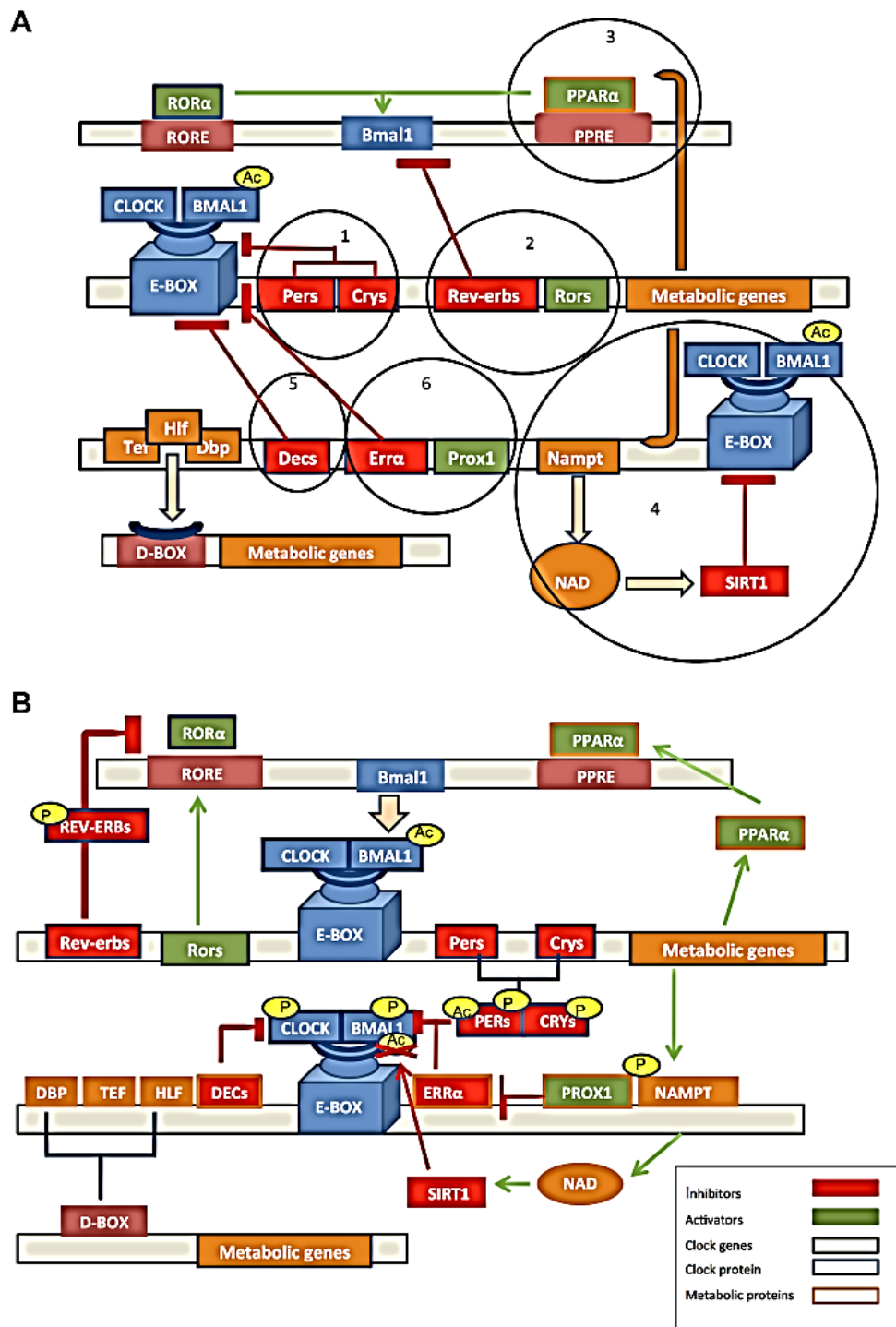


Рисунок 4. Молекулярные часы на транскрипционном и посттрансляционном уровне.

(А) Молекулярные циркадные часы состоят из шести взаимосвязанных циклов обратной связи транскрипции с гетеродимером CLOCK-BMAL1, обеспечивающим центральную трансактивацию в генах, содержащих элемент E-box. Петля 1: белки PER и CRY димеризуют и ингибируют активность CLOCK: BMAL1 гетеродимер в ядре. Петля 2: Ядерные рецепторы ROR и REV-ERB конкурируют за сайт связывания внутри элемента ответа (RORE) промотора Bmal1 и активируют или подавляют его транскрипцию, соответственно. Петля 3: PPARα активирует транскрипцию Bmal1 путем связывания с элементом ответа PPARα (PPRE), расположенным в промоторе Bmal1. Петля 4: NAMPT обеспечивает отрицательную обратную связь, модулируя активность SIRT1 посредством увеличения уровней NAD<sup>+</sup>. Петля 5: транскрипционные факторы DEC1 и DEC2 ингибируют активность CLOCK: BMAL1 путем прямого связывания. Петля 6: Ядерный рецептор ERR специфически понижает экспрессию Bmal1, тогда как его корепрессор PROX1 облегчает репрессию.

(В) Осцилляторные посттрансляционные события основных циркадных белков имеют важные регуляторные роли в TTFL. BMAL1 ацетируется CLOCK, и как BMAL1, так и PER2

подвергаются деацетилюванию с помощью SIRT1. В случае BMAL1 деацетилювание приводит к подавлению экспрессии гена-мишени, тогда как деацетилювание PER2 с помощью SIRT1 приводит к его деградации. Фосфорилирование BMAL1 PRKCA приводит к ингибированию активности транскрипции CLOCK: BMAL1, тогда как фосфорилирование BMAL1 с помощью CK1 $\epsilon$  и GSK3 $\beta$  также регулирует активность BMAL1. CK1 $\epsilon$ -опосредованное фосфорилирование активирует BMAL1, в то время как GSK3 $\beta$ -опосредованное фосфорилирование готовит его для дальнейшей деградации. GSK3 $\beta$  также фосфорилирует и стабилизирует CRY2, PER2, REV-ERB $\alpha$  и CLOCK. Группы PER и CRY фосфорилируются до уничтожения и деградации, тогда как автофосфорилирование NAMPT увеличивает его ферментативную активность.

Повышается современная роль эпигенетических модификаций различных генов. Важен не только состав генов, но и то, где, когда и насколько интенсивно образуются кодируемые ими белки. Чтобы сделать ген более или менее доступным для транскрипции (считывания информации, то есть ее перевода в форму РНК), нужно либо метилировать его, либо деацетилировать гистоны вокруг него. Как правило, метилирование подавляет экспрессию гена (т. е. кодируемых этим геном белков в итоге вырабатывается меньше), а деацетилювание гистонов, наоборот, усиливает (ДНК намотана вокруг гистонов, и когда плотность этой «обмотки» ослабевает, становится проще считывать последовательность нуклеотидов). Деацетилаза гистонов SIRT1 усиливает экспрессию генов BMAL1 и CLOCK. А они, как мы помним, участвуют в регуляции циркадных ритмов. Их активность с возрастом снижается. Возможно, это дает обратную связь SIRT1, в результате чего меняется и его экспрессия. Итог: с возрастом изменяется доступность многих генов, а это не может не сказаться на функциях организма [25].

Работа молекулярных часов в транскрипции и на посттрансляционном уровне состоит из следующих циклов [26]: молекулярно-циркадные часы состоят из шести взаимосвязанных петель обратной связи между транскрипцией и переводом, причем ГЕТЕРОДИМЕР CL. — BMAL1 обеспечивает центральную трансактивацию в генах мишеней, содержащих электронные коробки (Рисунок 4).

#### *5. Циркадианное управления «когнитивным мозгом»*

Нами [16] были составлены десять комбинированных и/или дополнительных методов, которые активируют процессы нейрогенеза и нейропластичность:

I. Творческая личность, постоянно совершенствующая и длительно сохраняющая информационный поток на протяжении всей жизнедеятельности.

II. Здоровый образ жизни, гигиена мозга и гимнастика для мозга.

III. Хорошая экология, качественная и чистая питьевая вода, с повышенным содержанием микроэлементов (по требованию).

IV. Коммуникации с природой, растительным и животным миром.

V. Нутригеномика и нутригенетика, употребление функциональных продуктов питания.

VI. Управление циркадианными ритмами, региональное и сезонное воздействие на хронобиологические циркадианные процессы.

VII. Современные персонифицированные геропротекторы.

VIII. Управление стрессоустойчивостью и ее повышение.

IX. Достижение целевых показателей артериальной гипертензии и артериальной гипотонии.

X. Гармоничная семья, планирование беременности и семейные интеллектуальные нейрокоммуникации на протяжении всей жизни.

Комбинированная психофармакологическая и психотерапевтическая тактика лечения позволяет проводить эффективную психотерапию психосоматических расстройств [9, 24]:

- классический психоанализ,
- современную психоаналитическую психотерапию,
- символдраму,
- когнитивно-поведенческую психотерапию,
- релаксационные техники,
- тренинговые программы повышения стрессоустойчивости,
- «Антистресс-тренинг»,
- тренинг уверенности в себе,
- тренинг преодоления конфликтных ситуаций,
- тренинг взаимодействия родителей с детьми,
- тренинг «Языки любви»,
- консалтинговые программы для медицинского персонала по улучшению качества взаимодействия с пациентами.

Современная нейрореабилитация основана на принципах нейропластичности нейронных сетей. В XXI веке клиническая медицина будет развивать технологии оказания клинической помощи, основанные на пластичности головного мозга [14].

Ликворологические биомаркеры являются высокочувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений (КН) и позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы КН. Своевременная комбинированная психофармакологическая и психотерапевтическая тактика лечения позволяет проводить эффективную психотерапию психосоматических расстройств [3, 7].

Успехи инновационных структурных единиц медицинских и образовательных организаций позволят своевременно проводить раннюю диагностику и профилактику КН, а также управлять алгоритмами когнитивной нейрофизиологии человека («когнитивным мозгом») [7–8].

Современная медицина активно развивается в направлении 4П (превентивная, предиктивная, партисипативная и персонализированная), конечными целями которых являются сокращение периода хронических заболеваний и увеличение продолжительности активной жизни человека. Главное - это смещение акцента от лечения конкретных болезней к нейромониторингу и нейроуправлению когнитивным здоровьем.

#### *Выводы:*

1) междисциплинарное и межведомственное взаимодействие, геронтоневрологическая и геронтопсихиатрическая комбинированная нейровизуализация и нейрореабилитация БА, сочетание здорового образа жизни, физической активности, функционального питания, циркадианных ритмов и активности «когнитивного мозга» на платформе 4П медицины, создадут медико-экономический базис: индивидуального и регионального увеличения продолжительности жизни человека;

2) циркадианная эпигенетика и современная хрономедицина — это инновационные технологии, изучающие комплексное влияние космических, биофизических, биологических, генетических, медицинских и социальных показателей (маркеров, факторов) на организм человека;

3) целесообразно внедрить в 4П медицину комплексные циркадианные биофизические и физиологические рекомендации для всех категорий граждан по управлению циклами «Сон-бодрствование» и «Труд-отдых (work-rest cycles)»;

4) генетические и эпигенетические инновации нейродегенерации когнитивных нарушений позволят внедрить в клиническую практику более эффективные методы лечения возраст-зависимых когнитивных расстройств.

*Список литературы:*

1. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Сохранение видов и эволюция когнитивных способностей человека // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №3. С. 112-124.
2. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Когнитивное долголетие и методы его увеличения // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №10. С. 83-84.
3. Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластичности головного мозга человека // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии / под ред. Г. П. Котельникова, С. В. Булгаковой. Самара: Самар. Гос. мед. ун-т., 2017. С. 371-385.
4. Никитин О. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Кузнецов С. И., Сивакова Е. В., Курмаев Д. П., Кулиджанов А. А., Арсютина О. В., Мостовой Л. Я. Гибридные и комбинированные методы нейровизуализации // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №11. С. 200-208.
5. Никитин О. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Курмаев Д. П., Давыдкин И. Л. Нейрофизиология старения // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 12. С. 246-251.
6. Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Щукин Ю. В., Булгакова С. В., Никитин О. Л. Сенильная деменция альцгеймеровского типа: нейрофизиологические и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4. №6. С. 53-70.
7. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Нейровизуализация и нейропластичность: инновации в диагностике и лечении // Бюллетень науки и практики. 2017. №9 (22). С. 51-61.
8. Волобуев А. Н., Захарова Н. О., Романчук Н. П., Романов Д. В., Романчук П. И., Адыширин-Заде К. А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №3. С. 461-470.
9. Романчук П. И. Демографическое постарение: современные вызовы и решения // Наука и практика: партнерство и реализации стратегии национального здравоохранения в регионе. Самара, 2015. С. 156-162.
10. Дюков Е. В., Бачинская Н. Ю., Холин В. А., Коляда А. К., Вайсерман А. М. Генетические и эпигенетические детерминанты болезни Альцгеймера // Успехи геронтологии. 2015. Т. 28. №2. С. 299-306.
11. Sacabelos R. Epigenetics of brain disorders: the paradigm of Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2016. V. 6. №229. P. 2161-0460. 1000229.
12. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Циркадианная биофизика и хрономедицина // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №5. С. 97-100.
13. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №8. С. 79-83.
14. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №2. С. 97-101.

15. Малышев В. К., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Сиротко И. И., Никитин О. Л., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Современные аспекты сохранения когнитивного и психического здоровья, с помощью функционального питания, стабилизации микробиоты и профилактики дисбиоза // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №6. С. 42-51.

16. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №9. С. 92-94.

17. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самараб 2014. 34 с.

18. Volobuev A. N., Petrov E. S., Romanchuk P. I., Kuznetsov P. K. New Potential of the Positron-Emission Tomography // International Journal of Modern Physics and application. 2016. V. 3. №2. P. 39-44.

19. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Позитронно-эмиссионная томография и электроэнцефалография: современная диагностика и коррекция когнитивных нарушений // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №2. С. 7-12.

20. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. От электроэнцефалографии до позитронно-эмиссионной томографии: гибридные и комбинированные методы управления когнитивным мозгом // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №28. С. 2-8.

21. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // Genome biology. 2013. V. 14. №10. P. 3156.

22. Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. №3 (55). С. 171-178.

23. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., Малышев В. К., Сергеева М. С., Фадеева А. В., Никитин О. Л. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.

24. Хивинцева Е. В., Захаров А. В., Антипов О. И., Романчук Н. П. Нейрофизиологические маркеры, обуславливающие тяжесть инсомнических расстройств // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. №5. С. 54-57.

25. Asher G., Gatfield D., Stratmann M., Reinke H., Dibner Ch., et. al. (2008). SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation // Cell. V. 134. P. 317-328.

26. Ribas-Latre A., Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: importance for metabolic health // Molecular metabolism. 2016. V. 5. №3. P. 133-152.

#### References:

1. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2017). Preservation of species and evolution of human cognitive abilities. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(3), 112-124.

2. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F. (2016). Cognitive longevity and methods of its increase. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 18(10), 83-84.

3. Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2017). Gerontological and geriatric aspects of human brain neuroplasticity. *Klinicheskie i fundamentalnye aspekty gerontologii*. Ed. G. P. Kotelnikov, S. V. Bulgakova. Samara, Samar. Gos. honey. Univ., 371-385.

4. Nikitin, O. L., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., Volobuev, A. N., Sirotko, I. I., Kuznetsov, S. I., Sivakova, E. V., Kurmaev, D. P., Kulidzhanov, A. A., Arsyutina, O. V., & Mostovoi, L. Ya. (2017). Hybrid and combined methods of neuroimaging. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(11), 200-208.
5. Nikitin, O. L., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., Volobuev, A. N., Sirotko, I. I., Kurmaev, D. P., & Davydkin, I. L. (2017). Neurophysiology of aging. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(12), 246-251.
6. Pyatin, V., Volobuev, A., Romanchuk, N., Shchukin, Yu., Bulgakova, S., & Nikitin, O. (2018). Senile dementia of Alzheimer's type: neurophysiological and geriatric aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 4(6), 53-70.
7. Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2017). Neurovisualization and neuroplasticity: innovations in diagnosis and treatment. *Bulletin of Science and Practice*, (9), 51-61.
8. Volobuev, A. N., Zakharova, N. O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk P. I., & Adyshirin-Zade, K. A. (2016). Modern principles of geriatric analysis in medicine. *Uspekhi gerontologii*, 29(3), 461-470.
9. Romanchuk, P. I. (2015). Demographic aging: modern challenges and solutions. *Science and practice: partnership and implementation of the national health strategy in the region. Samara*, 156-162.
10. Dyukov, E. V., Bachinskaya, N. Yu., Kholin, V. A., Kolyada, A. K., & Vayserman, A. M. (2015). Genetic and epigenetic determinants of Alzheimer's disease. *Uspekhi gerontologii*, 28(2), 299-306.
11. Cacabelos, R. (2016). Epigenetics of brain disorders: the paradigm of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 6(229), 2161-0460.
12. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2016). Circadian biophysics and chronomedicine. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 18(5), 97-100.
13. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian biophysics and neuroplasticity. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 18(8), 79-83.
14. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(2), 97-101.
15. Malyshev, V. K., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., Sirotko, I. I., Nikitin, O. L., Romanov, D. V., Volobuev, A. N. (2017). Current aspects of the preservation of cognitive and mental health, with the help of functional nutrition, stabilization of microbiota and prevention of dysbiosis. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(6), 42-51.
16. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern management methods. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 18(9), 92-94.
17. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Early diagnosis of cognitive impairment. *Samara*, 34.
18. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Romanchuk, P. I., & Kuznetsov, P. K. (2016). New Potential of the Positron-Emission Tomography. *International Journal of Modern Physics and application*, 3(2), 39-44.
19. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Positron emission tomography and electroencephalography: modern diagnostics and correction of cognitive impairment. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 18(2), 7-12.
20. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of cognitive brain management. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(28), 2-8.



21. Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, 14(10), 3156.
22. Vasendin, D. V. (2016). Medico-biological effects of melatonin: some results and perspectives of the study. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, (3), 171-178.
23. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., Romanchuk, P. I., Malyshev, V. K., Sergeeva, M. S., Fadeeva, A. V., & Nikitin, O. L. Method of normalization of human circadian rhythms. Patent of the Russian Federation for invention 2533965.
24. Khivintseva, E. V., Zakharov, A. V., Antipov, O. I., Romanchuk, N. P. (2016). Neurophysiological markers causing the severity of insomnia disorders. *Biomeditsinskaya radioelektronika*, (5), 54-57.
25. Asher, G., Gatfield, D., Stratmann, M., Reinke, H., Dibner, Ch., & al. (2008). SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation. *Cell.*, 134, 317-328.
26. Ribas-Latre, A., & Eckel-Mahan, K. (2016). Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: importance for metabolic health. *Molecular metabolism*, 5(3), 133-152.

Работа поступила  
в редакцию 28.06.2018 г.

Принята к публикации  
02.07.2018 г.

*Ссылка для цитирования:*

Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная эпигенетика болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2018. Т. 4. №8. С. 28-44. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/volobuev> (дата обращения 15.08.2018).

*Cite as (APA):*

Volobuev, A., Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2018). Circadian epigenetics of Alzheimer's disease. *Bulletin of Science and Practice*, 4(8), 28-44.