

УДК 616.83/85

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>

МЕЛАТОНИН: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ

©**Романчук Н. П.**, SPIN-код: 2469-9414, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

©**Пятин В. Ф.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-код: 3058-9038, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет г. Самара, Россия, Pyatin_vf@list.ru

MELATONIN: NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEUROENDOCRINE ASPECTS

©**Romanchuk N.**, SPIN-code: 2469-9414, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

©**Pyatin V.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-code: 3058-9038, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin_vf@list.ru

Аннотация. Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук (2010, 2013, 2016, 2017), позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианнные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианнные очки, функциональное питание и физическая активность. Дальнейшее исследование полимодальности нейросетей с нейробиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга. Для нормализации циркадианнных ритмов человека предлагается мультимодальная схема повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианнные очки, функциональное питание и физическая активность.

Abstract. Optimization of neurobiological and chronomedicine processes possible with the development of circadian melatonin and ensuring its long-term concentration in the human body. Individual combined (drug and non-drug) intervention in the circadian axis ‘microbiota–intestine–brain’ with the help of daily consumption of functional foods, has a positive effect on cognitive and mental health. Introduction of research results N. P. Romanchuk (2010, 2013, 2016, 2017), it allows you to restore the functioning of the circadian system of man, normalize the level and concentration of melatonin in the body, to regulate sleep and wakefulness, to control neuroplasticity, to prevent cognitive impairment, to activate their own circadian rhythms and their synchronization with the environment, through the use of multimodal schemes to increase the circadian level of the hormone

melatonin in the human blood: circadian glasses, functional nutrition and physical activity. Further study of polymodality neural networks with neurophysiological and neuroendocrine mechanisms in neurobiological and chronomedicine the processes of functioning ‘cognitive’ and ‘visceral’ brain, will enable you to save sufficient neuroplasticity to increase cognitive reserve in the brain. To normalize the circadian rhythms of a person, a multimodal scheme for increasing the circadian level of the hormone melatonin in the human blood is proposed: circadian glasses, functional nutrition and physical activity.

Ключевые слова: когнитивная нейрофизиология, мелатонин, нейровизуализация, нейрореабилитация, нейросеть «мозг-микробиота», физическая активность, функциональное питание, хрономедицина, циркадианные очки.

Keywords: cognitive neurophysiology, melatonin, neuroimaging, neurorehabilitation, brain-microbiota neural network, physical activity, functional nutrition, chronomedicine, circadian glasses.

Мелатонин — не только передатчик циркадных ритмов и антиоксидант, но и важный модулятор активности генов. В реализации избирательного действия мелатонина весьма существенную роль играют его разнообразные рецепторы, локализующиеся в разных тканях (и на поверхности клеточных мембран, и в клеточном ядре), что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме [1–6].

Мелатонин влияет на активность многих генов в центральной нервной системе, прежде всего в супрахизматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса и в *pars tuberalis* гипофиза, и в некоторых периферических тканях [7]. Взаимодействие эпигенетических факторов с «часовыми» генами (PER, CLOCK, BMAL, CRY и т. д.) определяет фотопериодический контроль циркадных и сезонных изменений физиологических функций организма [3, 8–9]. Исследовано, что множество изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов, как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма [7, 10].

Установлено, что фотопериодическая информация, переключаясь в СХЯ гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к пинеальной железе. Мелатонин по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах [3–6, 11–13].

Функционирование циркадианной системы достигается (Рисунок 1): светочувствительными нейронами сетчатки и ретиногипоталамическим трактом; внутренним циркадианным осциллятором; сигнальными путями, по которым информация передается от центрального регулятора к периферическим генераторам ритмов; периферическими генераторами ритмов — часовыми генами и белками в периферических клетках [1, 3–5, 14–15].

Установлено, что мелатонин играет важную генетическую и эпигенетическую роль в регуляции следующих процессов (Рисунок 2):

- 1) циркадный ритм, включая несколько генов часов (Per1, Per2, Nampt, Часы, и BMAL1) [2–3];
- 2) сердечно–сосудистые заболевания (CLOCK, BMAL1, PER1, 2, 3) [2];
- 3) депрессия, нейродегенерация (TIM, SIRT, BMAL1, CRY, CLOCK, NPAS2) [2];
- 4) нарушение сна (BMAL1, PER, TIM, CRY) [12];
- 5) заболеваниях, ассоциированных с циркадными генами Per1, 2, 3 (старение, сердечно-сосудистые патологии, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, СД II типа,

нейродегенерация, ожирение, булимия, анорексия, расстройства сна и настроения) [2–5, 15–17].

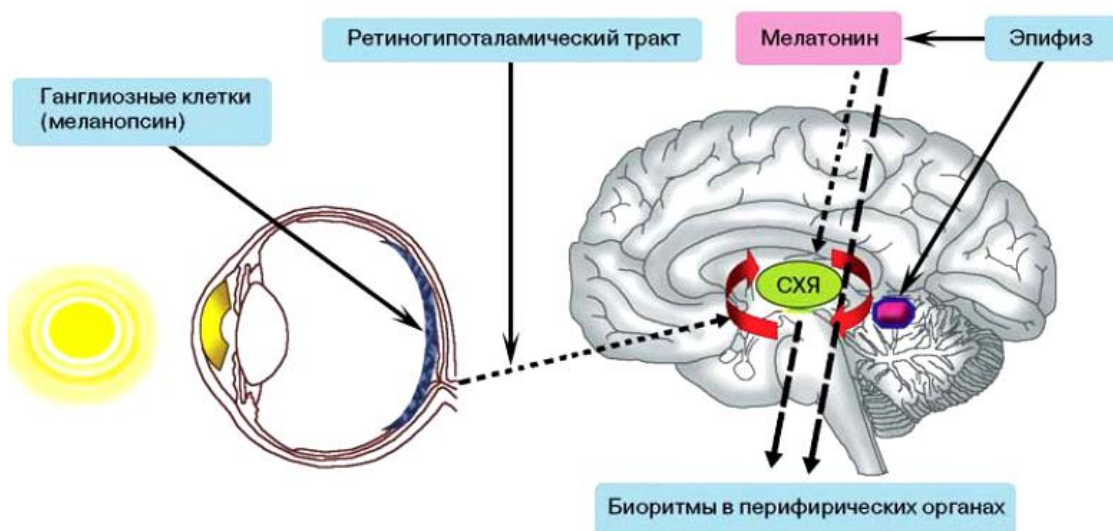


Рисунок 1. Функционирование циркадианной системы.

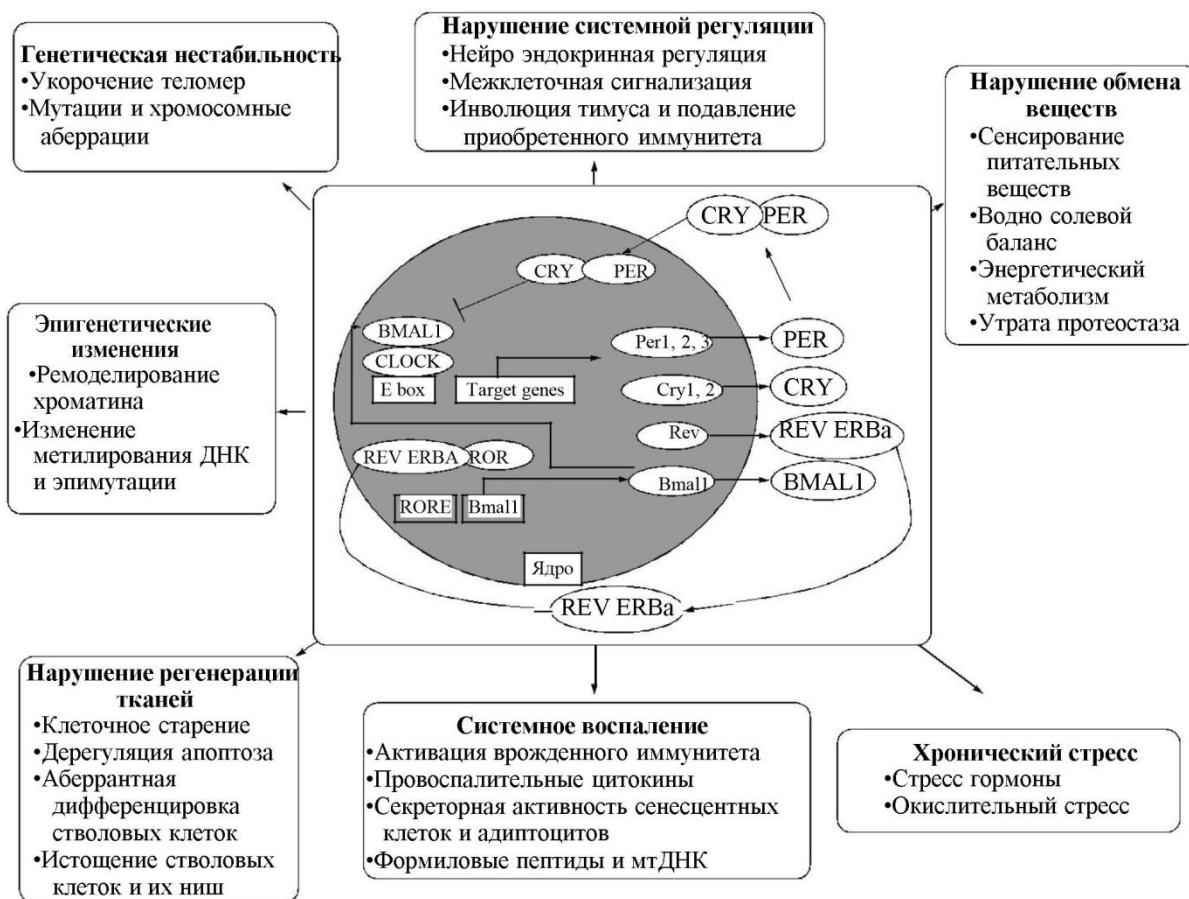


Рисунок 2. Генетический контроль циркадианных ритмов и центральный осциллятор [2].

Основные пути передачи информации от СХЯ: через нейронные сети, с помощью которых нейроны СХЯ проецируются на ряд отделов головного мозга; химический — с

помощью синтеза сигнальных молекул [5]. Кроме того, СХЯ образует нейронные связи с ядрами ствола, отвечающими за регуляцию процессов сна и бодрствования. СХЯ имеет прямые связи с суправентрикулярной областью, преоптической областью, дорсомедиальными отделами гипоталамуса, дугообразным и паравентрикулярным ядрами [5].

Исследовано, что 80% циркулирующего в крови мелатонина не накапливается в эпифизе, а сразу путем пассивной диффузии поступает из пинеалочитов в кровоток. Мелатонин имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро устраняется из кровотока. Около 90% мелатонина секретируется с мочой в форме 6-сульфатоксимклатонина (аМТ6s) [11, 18]. Мелатонин играет роль универсального эндогенного синхронизатора. Изменения секреции мелатонина является фактором риска и ведет к предрасположенности к многим заболеваниям, в том числе возраст-ассоциированным и нейродегенеративным, прежде всего болезни Альцгеймера [2, 19].

Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека, посредством работы трех составляющих:

1) Употребления функционального и сбалансированного питания, содержащее в большом количестве растительные белки [20].

2) Воздействия света определенной длины светового спектра, активации проприоцептивной сенсорной системы при физической нагрузке.

Длительный, более 15 минут, яркий свет стимулирует нейроны СХЯ гипоталамуса и тормозит выработку мелатонина эпифизом. В исследованиях Н. П. Романчук и В. Ф. Пятина [20–21], разработана методика воздействия на циркадианные биологические ритмы человека, устройства (очков) состоящего из источника питания, светодиодных излучателей, регуляторов режимов подачи светового потока, выполненного в виде очков, излучателей светового потока, генерирующих пиковую длину волны в области от 480 ± 5 нм до 490 ± 10 нм и смонтированных в виде концентрических кругов, эллипсов или линий на светопрозрачной основе, а в электрическую цепь блока излучателей включено реле–прерыватель светового потока с постоянным временем 400 мс, автоматически управляемое от блока регуляции яркости светового потока. Используемые светодиоды смонтированы в виде горизонтальных, вертикальных или круговых линий, между которыми имеется светопрозрачные промежутки, необходимые для осуществления зрительной функции. Светодиоды имеют диапазон длин волн в синей части видимого спектра величиной от 480 ± 5 нм до 490 ± 10 нм. Источник питания светодиодов смонтирован в оправе очков. После включения питания кнопками управления задаются режим светового потока по показателям яркости частоты пауз светового потока по субъективному предпочтению человека (Рисунок 3).

Частота пауз в световом потоке длительностью 400 мс подает в синхронном режиме, но подбирается по субъективным ощущениям человека в диапазоне 5–15 пауз в минуту. Длительность паузы светового потока равна 400 мс и соотнесена по времени с длительностью одного моргания у человека. Эти очки предназначены для адекватной стимуляции меланопсинсодержащих ганглиозных клеток сетчатки и связанных с ними центральных механизмов регуляции циркадианных ритмов человека. По литературным данным фоторецепторные ганглиозные клетки сетчатки имеют максимальную чувствительность при длине волны 480 нм. Это устройство позволяет создавать параметры электромагнитного излучения, активирующие фоторецепторные ганглиозные клетки сетчатки, учтена физиологическая значимость величины порога возбуждения рецепторов циркадианных часов, зависящая от интенсивности светового потока. Так, в зависимости от

освещенности величина латентного периода фоторецепторных ганглиозных клеток сетчатки варьирует от нескольких секунд до нескольких минут. Поэтому в очках задаются высокие значения яркости светового потока. Адекватная световая активация центра циркадианных часов человека (нейроны СХЯ гипоталамуса) посредством фоторецепторных ганглиозных клеток сетчатки позволяет воздействовать на центральные биологические часы, которые регулируют уровни гормональных сигналов и уровни гормонов в плазме крови человека в течение суток, биологические ритмы, связанные с приемом пищи в течение дня [20].

Светодиоды излучают свет только в видимом для человеческого глаза диапазоне — обычный свет без ИК- и УФ-лучей.

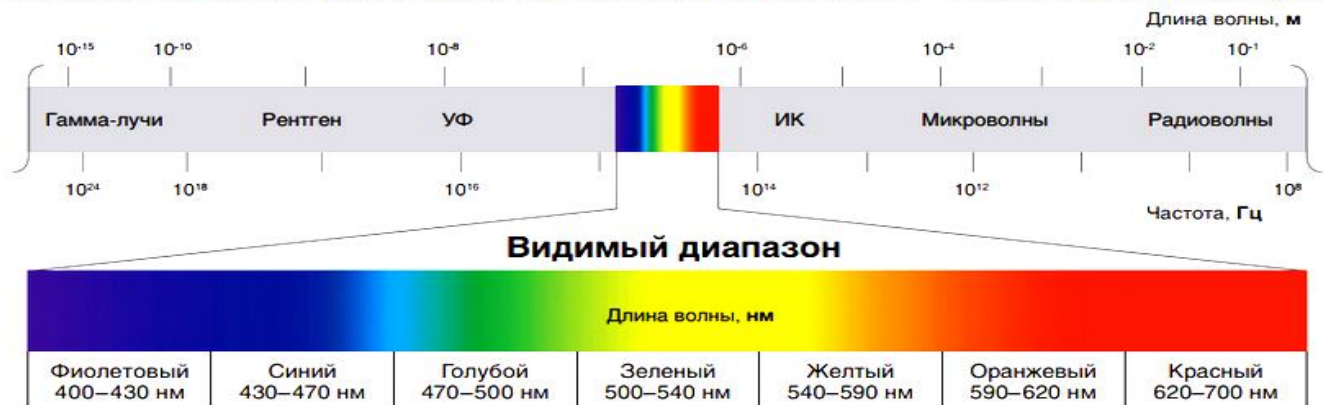


Рисунок 3. Цветовой диапазон видимого света.

Исследование микробиома человека стало реальностью благодаря наличию мощных технологий метагеномики и метатранскриптомного анализа. Нейровизуализация и методы секвенирования нового поколения установили взаимодействия хозяина и микроорганизмов, идентифицируют потенциальные гены и пути, связанные со здоровьем человека, и его предрасположенность к различным заболеваниям [14, 22].

Функциональные продукты питания различные по составу, с системным воздействием как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность. Включение в комбинированную схему функционального продукта питания обусловлено его сбалансированностью по содержанию микро- и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых мужскому и женскому организму человека как для профилактики гормональных нарушений в репродуктивной системе, так и для диетического, профилактического и функционального питания при диссомнии, десинхронозе [20].

Концентрация мелатонина в желудочно–кишечных тканях превосходит уровень крови в 10–100 раз, а в желудочно–кишечном тракте по крайней мере в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [19]. Организм человека представляет собой симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и археобактерий. Общее число соматических и зародышевых клеток достигает 1 трлн, а микробных клеток — свыше 100 трлн. В системно–интегративной деятельности головного мозга человека насчитывается огромное количество — примерно 10 млрд связанных между собой и постоянно взаимодействующих клеток [23].

В исследованиях Н. П. Романчук [20] установлено, что системно–локальное и индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Висцеральный и когнитивный мозг регулируя уровни мелатонина

изменяют флору кишечника и улучшают антимикробные действия. Функциональное и сбалансированное питание обеспечивают циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты». Новая концепция, рассматривающая микрофлору кишечника как ключевой регулятор поведения и функционирования головного мозга, представляет собой смену парадигмы в нейронауке и клинической гериатрии.

Внедрение изобретения Н. П. Романчук [20] позволило получить пищевой продукт для подавления свободно-радикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола.

Исследовано [18], что циркадианный мелатонин вместе с молекулярным, клеточным и системным энергетическим метаболизмом регулирует эпигенетические процессы в нейронах. Мелатонин ассоциируется с молекулами и сигнальными путями, которые чувствуют и влияют на энергетический метаболизм, включая инсулин/IGF-1, FoxO и пути sirtuin. Эти пути теперь связаны с эпигенетическими процессами как молодого, так и стареющего мозга и связаны с нейродегенеративными заболеваниями. Понимание того (Рисунок 4), как нейронные клетки влияют на доступность энергии, можно объяснить сложную природу стареющего мозга, как в физиологическом, так и в патологическом состояниях [3, 18].

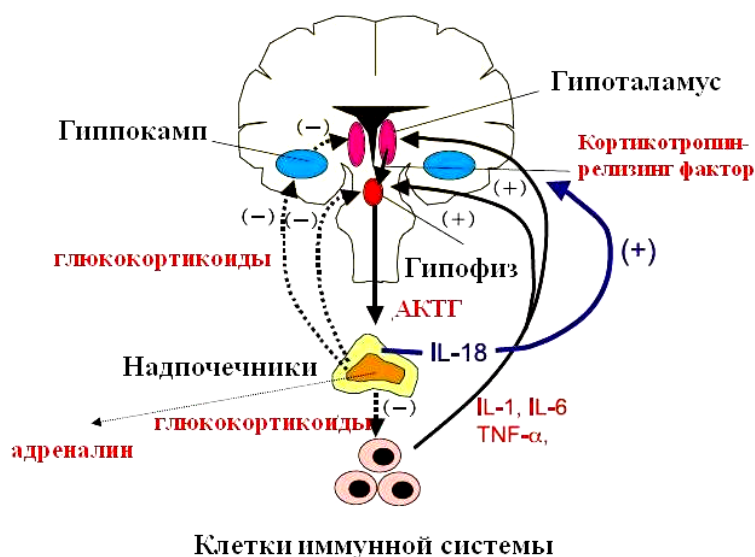


Рисунок 4. Взаимосвязь гиппокампа с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой.

Мелатонин регулирует несколько молекул и сигнальных путей, которые регулируют энергетический метаболизм, включая инсулин/IGF1, Akt (протеинкиназа B) и PI3K (фосфоинозитид 3 киназа). Эти пути регулируют нормальное старение нервной системы. Возрастной дефицит энергии нейронов способствует патогенезу ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Омолаживающие свойства мелатонина регулируют энергетический обмен, что приводит к долголетию [3]. Болезнь Альцгеймера, тесно связана с метаболическим статусом, и многочисленные исследования показали, что SIRT1 и аутофагия коррелируют с балансом между NAD⁺/NADH для поддержания метаболического гомеостаза и выживаемости клеток. SIRT1 может давать защитные эффекты против болезни Альцгеймера посредством модуляции процессов аутофагии. Экспрессия SIRT1 может быть ингибирована 3-метиладенином (3-MA), который является ингибитором аутофагии. SIRT1 также регулирует клеточный метаболизм с помощью питательных путей,

таких как пути AMPK и TOR [24]. Множественные действия мелатонина включают: модулирующего гемопоеза и иммунных клеток производства и функции [3–10, 25].

Исследовано, что фосфорилирование гистонов, ацетилирование и метилирование ДНК, которые модифицируют экспрессию генов циркадных часов, следуют циркадным ритмам [26–29]. Метилирование ДНК в SCN участвует в регуляции циркадных ритмов [4, 30–32]. Метилтрансфераза гистона, MLL1, которое метилирует гистон H3 на лизине 4 (H3-K4), также связано с биочасами и CCGs. Метилирование H3-K4 влияло на ритмичность и было связано с активацией транскрипции [33]. Исследования продемонстрировали, что быстрое фосфорилирование гистона 3 на Серине 10 (H3S10) в SCN запускается в ответ на свет. Это фосфорилирование приводит к индукции PER1 и непосредственно-ранней экспрессии генов, таких как c-FOS, что указывает на то, что опосредованная светом сигнализация регулирует экспрессию циркадных генов путем ремоделирования хроматина [26, 34]. Эпигенетические механизмы и циркадианная регуляция часов показывает, что опосредованная BMAL1 активация CCGs связана с циркадными изменениями ацетилированием гистонов в их промоторах [3, 27].

Длительная сменная работа приводит к гипометилированию часов и гиперметилированию CRY2. Индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF1 α) является частью сети взаимодействия гена/белка основных часов, которая может модулировать резистентность к инсулину [3, 35–36]. Другой связью между циркадными часами, метаболизмом и старением является взаимодействие между циркадными часами и SIRT1 [37]. SIRT1-единственный HDAC, ферментативная активность которого NAD⁺-зависима, поэтому SIRT1 напрямую связана с контролем метаболизма и старения [3, 38]. Недавно SIRT1 был введен в качестве критического регулятора циркадного часового механизма [11, 39]. Комплекс BMAL1:CLOCK и комплекс BMAL1:CLOCK: PER2 взаимодействуют с SIRT1. SIRT1 связывается с часами: комплекс BMAL1 в промоторах гена часов и деацетилаты BMAL1 в области Lys537 [11, 24, 35, 40]. В свою очередь, SIRT1 регулируется циркадной системой. Ген Nampt находится под прямым транскрипционным контролем комплекса BMAL1:CLOCK. Экспрессия уровней nampt и NAD⁺ демонстрирует циркадные колебания, что свидетельствует о циркадном контроле активности SIRT1 [33, 39, 41]. SIRT1 может участвовать в этом влиянии, потому что SIRT1 и варианты часов имеют влияние на сопротивлении к потере веса тела (SIRT1, NAMPT) [3–5, 15, 42–43].

Установлены [44] следующие эффекты мелатонина: нейрофизиологический, биофизический и циркадианный; моторно-эвакуаторный; пролиферативный; цитопротекторный; антиинсомнический; антиоксидантный; иммуномодулирующий; антистрессорный; нейроэндокринный и репродуктивный; антиканцерогенный; кардиопротективный.

Положительной функцией сна является удаление продуктов метаболизма нейромедиаторов, а дисрегуляция хронобиологических и циркадианных ритмов вызывает усиление процессов окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления, а главное — ускорение нейродегенеративного процесса [4–5, 15].

В исследованиях Н. П. Романчук [20] показано, что современная нутригенетика и нутригеномика персонифицировали генетический контроль в нутрициологии. Целесообразно включение функциональных продуктов питания в виде макробиотического продукта в системоконструкцию лечебно-профилактических мероприятий диетического, лечебного и профилактического питания в условиях амбулаторного, стационарного и санаторно-курортного лечения. Разработаны комбинированные и/или дополнительные

методы, которые активируют процессы нейрогенеза в головном мозге и его нейропластичность [45].

Разработан алгоритм ранней диагностики когнитивных нарушений, который позволяет своевременно диагностировать когнитивные расстройства, установить степень тяжести, провести дифференциальную диагностику нейродегенерации [45–46].

В исследованиях Н. П. Романчук, В. Ф. Пятинина [20–21], проводят комбинированное лечебно–профилактическое воздействие, направленное на повышение уровня циркулирования мелатонина в крови организма человека. При этом в 18-00 ч в течение 15 мин проводят занятие на тренажере Power Plate в течение 15 мин в 18-00 ч. Тренинг проводят в режиме: частота колебания виброплатформы — 30 Гц, длительность одного упражнения 30 с, амплитуда смещения платформы 2 мм, сила тяжести 1,83 G, импульсное ускорение 18,00 м/с². Затем в 18 ч 30 мин употребляют продукт питания «Самарский здоровяк» от 60 г/сут до 90 г/сут, который назначают по составу в зависимости от заболевания человека. С 19-00 ч до 20-00 ч носят очки, выполненные с функцией излучения светового потока в области линз с длиной волны от 480±5нм до 490±10нм. Лечебно-профилактические сеансы проводят один раз в день с 18-00 ч до 20-00 ч. Длительность курса 1 месяц, 3 раза в год в осенний, зимний и весенний периоды. Способ позволяет более эффективно нормализовать циркадианные ритмы человека, что достигается за счет комплексного воздействия на гуморальные и гормональные циркадианные колебания человека, функциональными продуктами питания, физической нагрузкой и регулированием светового дня. Уменьшение амплитуды и периода продолжительности циркадианных ритмов, увеличение вариабельности колебаний физиологических процессов в течение одного суточного цикла способствуют дестабилизации ежедневных ритмичных колебаний. Нарушение циркадианных ритмов приводит к изменению суточного профиля физической активности, нарушению ночного сна, повышенной дневной сонливости и изменению других физиологических функций.

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук [20, 22–23, 45] позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность.

Дальнейшее исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга [23].

Выводы:

–Основные функции мелатонина: регулирует деятельность нейроэндокринной и сердечно-сосудистой системы; участвует в нейробиологических и хрономедицинских процессах; участвует в работе «когнитивного» и «висцерального» мозга; усиливает работу иммунной системы.

–Нейрофизиологическим и гериатрическим эффектом мелатонина является его лечебно–профилактическая и реабилитационная иммуностимулирующая способность, а главное — препятствие перехода клетки в апоптоз.

–Мелатонин является адаптационным гормоном, участвующим в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов.

–Мелатонин обеспечивает нейрофизиологическую биоэлектрическую активность мозга, функционирование циркадианных ритмов, работу гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем, антистрессорную защиту организма.

–Мелатонин влияет на активность многих генов в центральной нервной системе, прежде всего в СХЯ гипоталамуса и в pars tuberalis гипофиза и в некоторых периферических тканях.

–Уровни мелатонина изменяют флору кишечника и улучшают антимикробные действия. Функциональное и сбалансированное питание обеспечивают циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты».

–Системно–локальное и индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную нейроось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека.

–Для нормализации циркадианных ритмов человека предлагается мультимодальная схема повышения циркадного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность.

–Профилактика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нейроиммунологическими нарушениями, зависит от работы нейронных цепей, связывающих регионы *suprachiasmatic nucleus (SCN) hypothalamus* и экстра–SCN, важных для циркадианного и энергетического контроля и метаболизма.

Список литературы:

1. Анисимов В. Н. Свет, старение и рак // Природа. 2018. №6. С.19-22.
2. Соловьев И. А., Добровольская Е. В., Москалев А. А. Генетический контроль циркадианных ритмов и старение // Генетика. 2016. Т. 52. №4. С. 393-412. <https://doi.org/10.7868/S001667581604010X>.
3. Jenwitheesuk A., Nopparat C., Mukda S., Wongchitrat P., Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways // International journal of molecular sciences. 2014. V. 15. №9. P. 16848-16884. <https://doi.org/10.3390/ijms150916848>
4. Astafev A. A. Age and Sex-Specific Effect of Caloric Restriction on Circadian Clock and Longevity-Associated Gene Expression: Cleveland State University, 2017. http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=csu1508436079666819
5. Gnocchi D., Bruscalupi G. Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications // Biology. 2017. V. 6. №1. P. 10. <https://doi.org/10.3390/biology6010010>
6. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption // Life sciences. 2017. V. 173. P. 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>
7. Анисимов В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиологических наук. 2008. Т. 39. №4. С. 40-65.
8. Панченко А. В., Губарева Е. А., Анисимов В. Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №1. С. 29-37.

9. Панченко А. В., Губарева Е. А., Анисимов В. Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №3. С. 417-423.
10. Sahar S., Sassone-Corsi P. Circadian rhythms and memory formation: regulation by chromatin remodeling // *Frontiers in molecular neuroscience*. 2012. V. 5. P. 37. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00037>
11. Asher G., Gatfield D., Stratmann M., Reinke H., Dibner C., Kreppel F., Schibler U. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation // *Cell*. 2008. V. 134. №2. P. 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.050>
12. Masri S., Sassone-Corsi P. Plasticity and specificity of the circadian epigenome // *Nature neuroscience*. 2010. V. 13. №11. P. 1324-1329. <https://doi.org/10.1038/nn.2668>
13. Ramsey K. M., Yoshino J., Brace C. S., Abrassart D., Kobayashi Y., Marcheva B., Hong H. K., Chong J. L., Buhr E. D., Lee C., et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis // *Science*. 2009. V. 324. №5927. P. 651-654. <https://doi.org/10.1126/science.1171641>
14. Althani A. A., Marei H. E., Hamdi W. S., Nasrallah G. K., El Zowalaty M. E., Al Khodor S., ... Cenciarelli C. Human microbiome and its association with health and diseases // *Journal of cellular physiology*. 2016. V. 231. №8. P. 1688-1694. <https://doi.org/10.1002/jcp.25284>
15. Joska T., Zaman R., Belden W. Regulated DNA methylation and the circadian clock: implications in cancer // *Biology*. 2014. V. 3. №3. P. 560-577. <https://doi.org/10.3390/biology3030560>
16. Crosio C., Cermakian N., Allis C.D., Sassone-Corsi P. Light induces chromatin modification in cells of the mammalian circadian clock // *Nature neuroscience*. 2000. V. 3. №12. P. 1241-1247. <https://doi.org/10.1038/81767>
17. Grimaldi B., Nakahata Y., Kaluzova M., Masubuchi S., Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1 // *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2009. V. 41. №1. P. 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.035>
18. Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016. №3 (55). С. 171-178.
19. Bubenik G. A. Thirty four years since the discovery // *Journal of physiology and pharmacology*. 2008. V. 59. №2. P. 33-51.
20. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873.
21. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.
22. Bishop N. A., Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans // *Nature Reviews Genetics*. 2007. V. 8. №11. P. 835. <https://doi.org/10.1038/nrg2188>
23. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19. №2. С.97-101.
24. Garautet M., Esteban Tardido A., Lee Y. C., Smith C. E., Parnell L. D., Ordovas J. M. SIRT1 and CLOCK 3111T> C combined genotype is associated with evening preference and

weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity // International journal of obesity. 2012. V. 36. №11. P. 1436. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.270>

25. Nakahata Y., Sahar S., Astarita G., Kaluzova M., Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1 // Science. 2009. V. 324. №5927. P. 654-657. <https://doi.org/10.1126/science.1170803>

26. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans // Neurochirurgie. 2015. V. 61. №2-3. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>

27. Erren T. C., Reiter R. J. A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption // Neuro endocrinology letters. 2008. V. 29. №6. P. 815-821. PMID:19112419

28. Katada S., Sassone-Corsi P. The histone methyltransferase MLL1 permits the oscillation of circadian gene expression // Nature structural & molecular biology. 2010. V. 17. №12. P. 1414–1421. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1961>

29. Peyrot F., Ducrocq C. Potential role of tryptophan derivatives in stress responses characterized by the generation of reactive oxygen and nitrogen species // Journal of pineal research. 2008. V. 45. №3. P. 235-246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00580.x>

30. Imai S. Dissecting systemic control of metabolism and aging in the NAD World: The importance of SIRT1 and NAMPT-mediated NAD biosynthesis // FEBS letters. 2011. V. 585. №11. P. 1657-1662. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.04.060>

31. 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>

32. Welberg L. Circadian rhythms: Methylation mediates clock plasticity // Nature Reviews Neuroscience. 2014. V. 15. №4. P. 206. <https://doi.org/10.1038/nrn.3651>

33. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more—occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites // Cellular and Molecular Life Sciences. 2008. V. 65. №13. P. 2001-2018. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8001-x>

34. Nakahata Y., Kaluzova M., Grimaldi B., Sahar S., Hirayama J., Chen D., Sassone-Corsi P. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control // Cell. 2008. V. 134. №2. P. 329-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.002>

35. 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>

36. Reiter R. J. Melatonin: the chemical expression of darkness // Molecular and cellular endocrinology. 1991. V. 79. №1-3. P. C153-C158. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(91\)90087-9](https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90087-9)

37. Sookoian S., Pirola C. J. Epigenetics of insulin resistance: an emerging field in translational medicine // Current diabetes reports. 2013. V. 13. №2. P. 229-237. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0361-9>

38. Azzi A., Dallmann R., Casserly A., Rehrauer H., Patrignani A., Maier B., Kramer A., Brown S. A. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation // Nature neuroscience. 2014. V. 17. №3. P. 377.

39. Ghosh H. S., McBurney M., Robbins P. D. SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin // PloS one. 2010. V. 5. №2. P. e9199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009199>

40. Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto M., Susuki Y., Taguchi A., Tanabe K., ... Tanizawa Y. Clock-controlled output gene Dbp is a regulator of Arnt/Hif-1 β gene expression in pancreatic islet β -cells // Biochemical and biophysical research communications. 2013. V. 434. №2. P. 370-375. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.084>

41. Ripperger J. A., Schibler U. Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions // *Nature genetics*. 2006. V. 38. №3. P. 369. <https://doi.org/10.1038/ng1738>
42. Etchegaray J. P., Lee C., Wade P. A., Reppert S. M. Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock // *Nature*. 2003. V. 421. №6919. P. 177. <https://doi.org/10.1038/nature01314>
43. Tan, D.X.; Manchester, L.C.; Terron, M.P.; Flores, L.J.; Reiter, R.J. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? // *Journal of pineal research*. 2007. V. 42. №1. P. 28-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x>
44. Свистунов А. А., Осадчук М. А., Осадчук А. М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26. №5. С. 6-12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>
45. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18. №9. С.92-94.
46. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.

References:

1. Anisimov, V. N. (2018). Light, Aging, and Cancer, *Nature*, (6), 19-22. (in Russian).
2. Solovyov, I. A., Dobrovolskaya, E. V., & Moskalev, A. A. (2016). Genetic control of circadian rhythms and aging. *Russian Journal of Genetics*, 52(4), 343-361. <https://doi.org/10.1134/S1022795416040104>
3. Jenwitheesuk, A., Nopparat, C., Mukda, S., Wongchitrat, P., & Govitrapong, P. (2014). Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *International journal of molecular sciences*, 15(9), 16848-16884. <https://doi.org/10.3390/ijms150916848>
4. Astafev, A. A. (2017). Age and Sex-Specific Effect of Caloric Restriction on Circadian Clock and Longevity-Associated Gene Expression (*Doctoral dissertation, Cleveland State University*). http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=csu1508436079666819
5. Gnocchi, D., & Bruscalupi, G. (2017). Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications. *Biology*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.3390/biology6010010>
6. Touitou, Y., Reinberg, A., & Touitou, D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*, 173, 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>
7. Anisimov, V. N. (2008). Pineal Gland, Biorhythms and Aging of an Organism. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 39(4), 40-65. (in Russian).
8. Panchenko, A. V., Gubareva, E. A., & Anisimov V. N. (2016). Role of circadian rhythms and cellular clock in aging cancer development. *Advances in Gerontology*, 29(1), 29-37. (in Russian).
9. Panchenko, A. V., Gubareva, E. A., & Anisimov, V. N. (2016). Role of circadian rhythms and cellular clock in aging-related diseases. *Advances in Gerontology*, 29(3), 417–423. (in Russian).
10. Sahar, S., & Sassone-Corsi, P. (2012). Circadian rhythms and memory formation: regulation by chromatin remodeling. *Frontiers in molecular neuroscience*, 5, 37. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00037>

11. Asher, G., Gatfield, D., Stratmann, M., Reinke, H., Dibner, C., Kreppel, F., ... & Schibler, U. (2008). SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, *134*(2), 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.050>
12. Masri, S., & Sassone-Corsi, P. (2010). Plasticity and specificity of the circadian epigenome. *Nature neuroscience*, *13*(11), 1324-1329. <https://doi.org/10.1038/nn.2668>
13. Ramsey, K. M., Yoshino, J., Brace, C. S., Abrassart, D., Kobayashi, Y., Marcheva, B., ... & Takahashi, J. S. (2009). Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*, *324*(5927), 651-654. <https://doi.org/10.1126/science.1171641>
14. Althani, A. A., Marei, H. E., Hamdi, W. S., Nasrallah, G. K., El Zowalaty, M. E., Al Khodor, S., ... & Cenciarelli, C. (2016). Human microbiome and its association with health and diseases. *Journal of cellular physiology*, *231*(8), 1688-1694. <https://doi.org/10.1002/jcp.25284>
15. Joska, T., Zaman, R., & Belden, W. (2014). Regulated DNA methylation and the circadian clock: implications in cancer. *Biology*, *3*(3), 560-577. <https://doi.org/10.3390/biology3030560>
16. Crosio, C., Cermakian, N., Allis, C. D., & Sassone-Corsi, P. (2000). Light induces chromatin modification in cells of the mammalian circadian clock. *Nature neuroscience*, *3*(12), 1241-1247. <https://doi.org/10.1038/81767>
17. Grimaldi, B., Nakahata, Y., Kaluzova, M., Masubuchi, S., & Sassone-Corsi, P. (2009). Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *41*(1), 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.035>
18. Vasendin, D. V. (2016). Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying. *Herald of the Russian Academy of Military Medicine*, *3*(55), 171-178. (in Russian).
19. Bubenik, G. A. (2008). Thirty four years since the discovery. *Journal of physiology and pharmacology*, *59*(2), 33-51.
20. Romanchuk, N. P. Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobretenie №2423873. (in Russian).
21. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965. (in Russian).
22. Bishop, N. A., & Guarente, L. (2007). Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nature Reviews Genetics*, *8*(11), 835. <https://doi.org/10.1038/nrg2188>
23. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and Biophysical principles of Neuronplasticity. *Health & education millennium*, *19*(2), 97-101. (in Russian).
24. Garaulet, M., Tardido, A. E., Lee, Y. C., Smith, C. E., Parnell, L. D., & Ordovás, J. M. (2012). SIRT1 and CLOCK 3111T> C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity. *International journal of obesity*, *36*(11), 1436. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.270>
25. Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., Kaluzova, M., & Sassone-Corsi, P. (2009). Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, *324*(5927), 654-657. <https://doi.org/10.1126/science.1170803>
26. Claustrat, B., & Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, *61*(2-3), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
27. Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2008). A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro endocrinology letters*, *29*(6), 815-821. PMID:19112419

28. Katada, S., & Sassone-Corsi, P. (2010). The histone methyltransferase MLL1 permits the oscillation of circadian gene expression. *Nature structural & molecular biology*, 17(12), 1414–1421. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1961>
29. Peyrot, F., & Ducrocq, C. (2008). Potential role of tryptophan derivatives in stress responses characterized by the generation of reactive oxygen and nitrogen species. *Journal of pineal research*, 45(3), 235–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00580.x>
30. Imai, S. I. (2011). Dissecting systemic control of metabolism and aging in the NAD World: The importance of SIRT1 and NAMPT-mediated NAD biosynthesis. *FEBS letters*, 585(11), 1657–1662. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.04.060>
31. 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>
32. Welberg, L. (2014). Circadian rhythms: Methylation mediates clock plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4), 206. <https://doi.org/10.1038/nrn.3651>
33. Hardeland, R. (2008). Melatonin, hormone of darkness and more—occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(13), 2001–2018. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8001-x>
34. Nakahata, Y., Kaluzova, M., Grimaldi, B., Sahar, S., Hirayama, J., Chen, D., ... & Sassone-Corsi, P. (2008). The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*, 134(2), 329–340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.002>
35. 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>
36. Reiter, R. J. (1991). Melatonin: the chemical expression of darkness. *Molecular and cellular endocrinology*, 79(1–3), C153–C158. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(91\)90087-9](https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90087-9)
37. Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2013). Epigenetics of insulin resistance: an emerging field in translational medicine. *Current diabetes reports*, 13(2), 229–237. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0361-9>
38. Azzi, A., Dallmann, R., Casserly, A., Rehrauer, H., Patrignani, A., Maier, B., ... & Brown, S. A. (2014). Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation. *Nature neuroscience*, 17(3), 377.
39. Ghosh, H. S., McBurney, M., & Robbins, P. D. (2010). SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin. *PloS one*, 5(2), e9199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009199>
40. Nakabayashi, H., Ohta, Y., Yamamoto, M., Susuki, Y., Taguchi, A., Tanabe, K., ... & Tanizawa, Y. (2013). Clock-controlled output gene Dbp is a regulator of Arnt/Hif-1 β gene expression in pancreatic islet β -cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 434(2), 370–375. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.084>
41. Ripperger, J. A., & Schibler, U. (2006). Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nature genetics*, 38(3), 369. <https://doi.org/10.1038/ng1738>
42. Etchegaray, J. P., Lee, C., Wade, P. A., & Reppert, S. M. (2003). Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock. *Nature*, 421(6919), 177. <https://doi.org/10.1038/nature01314>
43. Tan, D. X., Manchester, L. C., Terron, M. P., Flores, L. J., & Reiter, R. J. (2007). One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and

nitrogen species? *Journal of pineal research*, 42(1), 28-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x>

44. Svistunov, A. A., Osadchuk, M. A., & Osadchuk, A. M. (2016). Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 26(5), 6-12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12> (in Russian).

45. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplastichnost': sovremennye metody upravleniya. *Health & education millennium*, 18(9), 92-94. (in Russian).

46. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannaya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara. 34. (in Russian).

*Работа поступила
в редакцию 10.06.2019 г.*

*Принята к публикации
15.06.2019 г.*

Ссылка для цитирования:

Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №7. С. 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>

Cite as (APA):

Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08> (in Russian).