

ЦИРКАДИАНЫЙ СТРЕСС *HOMO SAPIENS*: НОВЫЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ПСИХОНЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

- ©**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_yf@list.ru
- ©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Булгакова С. В.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-код: 9908-6292, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, osteoporosis63@gmail.com
- ©**Романов Д. В.**, SPIN-код: 2764-9214, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, romanovdit@mail.ru
- ©**Сиротко И. И.**, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, domis@mail.ru
- ©**Давыдкин И. Л.**, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, info@samsmu.ru
- ©**Волобуев А. Н.**, SPIN-код: 3635-5474, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

CIRCADIAN STRESS OF *HOMO SAPIENS*: NEW NEUROPHYSIOLOGICAL, NEUROENDOCRINE AND PSYCHONEUROIMMUNE MECHANISMS

- ©**Pyatin V.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-code: 3058-9038, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin_yf@list.ru
- ©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Bulgakova S.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com
- ©**Romanov D.**, SPIN-code: 2764-9214, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, romanovdit@mail.ru
- ©**Sirotko I.**, Samara State Medical University, Samara, Russia, domis@mail.ru
- ©**Davydkin I.**, Samara State Medical University, Samara, Russia, info@samsmu.ru
- ©**Volobuev A.**, SPIN-code: 3635-5474, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

Аннотация. Циркадианный стресс вызывает дисрегуляцию «программного обеспечения» мозга *Homo sapiens*, с последующим нарушением работы «когнитивного» и «висцерального» мозга. Циркадные ритмы организма запрограммированы системой циркадных генов. Циркадианные часы и циркадная система — являются биофизическим и биохимическим регулятор иммунной защиты. Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт «биокомпьютера» для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности. Понимание временной связи между стрессорами и стрессовыми реакциями имеет решающее значение для понимания молекулярных основ физиологии и патогенеза заболевания. Хронический стресс и циркадианное рассогласование запускают каскад сбоя в функционировании нейрофизиологических, нейроэндокринных и психонейроиммунных

механизмов. Эпигенетическая нагрузка и аллостатическая перегрузка снижает как общую работоспособность организма, так и его физическую, профессиональную и когнитивную составляющие. Циркадианный стресс оказывает патологическое влияние на человека, во все его возрастные периоды жизнедеятельности. Уровень болезнетворного воздействия зависит от стабильности защитных систем организма. В работах Н. П. Романчук установлено, что современное решение проблемы реабилитации «когнитивного мозга» *H. sapiens* с применением с одной стороны, инструментов и технологий искусственного интеллекта, а с другой — мультидисциплинарное взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии. Современные технологии искусственного интеллекта способны на многое, в том числе прогнозировать когнитивные нарушения и когнитивные расстройства, с помощью комбинированной и гибридной нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др., с целью начала своевременной и эффективной реабилитации мозга *H. sapiens*. Хронотерапевтические и психохронобиологические стратегии защиты от воздействия циркадианного стресса на различные группы и категории населения, позволяют заблокировать переход когнитивных нарушений в когнитивные расстройства. Кожа — это уникальный синхронизированный нейроинтерфейс кожно-циркадианной системы, а состояние кожи лица и рук — индивидуальный индикатор (биомаркер) влияния хронического циркадианного стресса на ускоренное (преждевременное) старение организма человека.

Abstract. Circadian stress causes dysregulation of brain *Homo sapiens* software followed by impairment of the cognitive and visceral brains. The body's circadian rhythms are programmed with a system of circadian genes. Circadian clock and circadian system — are the biophysical and biochemical regulators of immune protection. Circadian synchronization system is an evolutionary software product of biocomputer for survival and preparation of the organism for expected cyclic challenges, different epigenetic orientation. Understanding the temporal relationship between stressors and stress reactions is critical to understanding the molecular foundations of the physiology and pathogenesis of the disease. Chronic stress and circadian mismatch trigger a cascade of failures in the functioning of neurophysiological, neuroendocrine, and psychoneuroimmune mechanisms. Epigenetic loading and allostatic overload reduce both the body's overall workability and its physical, occupational, and cognitive components. Circadian stress has a pathological effect on a person, in all his age periods of life. The level of disease exposure depends on the stability of the body's protective systems. In the works of N. P. Romanchuk, it is established that modern solution to the problem of rehabilitation of cognitive brain *H. sapiens* with the use, on the one hand, tools and technologies of artificial intelligence, and on the other — multidisciplinary interaction of neurophysiologist with clinical universal specialist in the field of neurology, psychiatry, psychotherapy, psychoanalysis, and geriatrics. Modern artificial intelligence technologies are capable of much, including predicting cognitive disorders and cognitive disorders, through combined and hybrid neuroimaging, next-generation sequencing, etc., with the aim of initiating timely and effective rehabilitation of brain *H. sapiens*. Chronotherapy and psychochronobiological strategies to protect various groups and categories of the population from the effects of circadian stress allow blocking the transition of cognitive disorders to cognitive disorders. The skin is a unique synchronized near interface of the skin-circadian system, and the condition of the skin of the face and hands is an individual indicator (biomarker) of the effect of chronic circadian stress on accelerated (premature) aging of the human body.

Ключевые слова: циркадные гены, циркадианные часы, циркадианное рассогласование, эпигенетическая нагрузка, аллостатическая перегрузка, стресс, иммунитет, нейрофизиология, нейроэндокринология, психохронобиология, психонейроиммунология, хронотерапия, гибридные нейротехнологии, искусственный интеллект.

Keywords: circadian genes, circadian clock, circadian mismatch, epigenetic load, allostatic overload, stress, immunity, neurophysiology, neuroendocrinology, psychochronobiology, psychoneuroimmunology, chronotherapy, hybrid neurotechnologies, artificial intelligence.

Целью исследования, является установить ведущие механизмы циркадианного стресса: нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроиммунные, а также определить хронотерапевтические и психохронобиологические стратегии, для защиты от циркадианного стресса различных групп и категорий населения. *Основные задачи исследования:*

–Определить механизмы эпигенетического агрессивного влияния на развитие циркадианного стресса.

–Установить современное влияние эпигенетической нагрузки и аллостатической перегрузки на работоспособность организма, и на его физическую, профессиональную и когнитивную составляющую.

–Разработать хронотерапевтические и психохронобиологические стратегии, для защиты от циркадианного стресса различных групп и категорий населения.

Краеугольный камень самооценки *Homo sapiens* для самоактуализации и самореализации личности — это, самооткрытие, саморазвитие, самообладание, самореализация. Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта, позволяют понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы нейрореабилитации и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья [1].

Авторские разработки Н. П. Романчук позволяют управлять острым и хроническим стрессом, снижают аллостатическую перегрузку, повышают нейропластичность мозга, включают гибридные и комбинированные инструменты и методики нейрореабилитации и психонейроиммунореабилитации. Для восстановления циркадианной нейропластичности мозга предлагается мультимодальная схема: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность. Разработан и внедрен комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств [2].

В ближайшие десятилетия, главной проблемой социума будет медицинская, социальная, экономическая доступность человека к качественной жизнедеятельности в период «to the creative person *H. sapiens*»: современным интерфейс–технологиям «мозг–компьютер», гибриднему искусственному интеллекту, «the virtual brain», «virtual reality», «virtual paranormal brain phenomena», так как гомеостатическая синаптическая нейропластичность головного мозга участвует в нейрореабилитации во все возрастные периоды жизнедеятельности [3].

Циркадианный стресс вызывает нарушение сна и нейропсихиатрические расстройства с предполагаемой высокой распространенностью циркадной дисрегуляции.

Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, показали, что в нашем организме развился набор механизмов, называемых циркадными часами, которые

внутренне управляют ритмами почти в каждой клетке. На деятельность циркадных часов влияют различные сигналы в клетках. Нарушение нормальных суточных циркадных ритмов связано с большей подверженностью расстройствам настроения, таким как тяжелая депрессия и биполярное расстройство в течение всей жизни. Эти нарушения внутренних часов организма, характеризующиеся повышенной активностью в периоды отдыха и / или бездействия в течение дня, а также связаны с нестабильностью настроения, более субъективным одиночеством, более низким уровнем счастья и удовлетворенности здоровьем, а также ухудшением когнитивных функций.

В исследованиях [4], циркадианные нарушения сна-бодрствования и хроническое циркадное рассогласование, часто наблюдаемые при психиатрических и нейродегенеративных заболеваниях, могут быть эффективными в нейрореабилитации когнитивных нарушений. Биоэлектромагнетизм света и нейронные сети мозга — это, адаптация и оптимизация условий внешнего и внутреннего освещения (тип, характер, длительность) для улучшения работы когнитивного мозга. Мозг *H. sapiens* работает в 24-часовой биоэлектромагнитной среде. Свет является самым сильным синхронизирующим сигналом для циркадной системы, и поэтому сохраняет большинство биологических и психологических ритмов внутренне синхронизированными, что важно для оптимальной работы мозга *H. sapiens*.

Благотворное влияние на циркадианную синхронизацию, качества сна, настроение и когнитивные показатели — зависят от времени, интенсивности и спектрального состава светового воздействия. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг–глаза–сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений. Контроль и лечение сосудистых факторов риска и эндокринных нарушений позволяет снизить распространенность длительной нетрудоспособности населения [4].

В 2017 г. Нобелевская премия по медицине и физиологии была вручена докторам Джеффри К. Холлу (Университет Мэн, Ороно), Майклу Росбашу (Университет Брендейс, Валтам, Массачусеттс) и Майклу Янгу (Университет Рокфеллера, Нью-Йорк Сити) за их открытия молекулярных механизмов, контролируемых циркадианными ритмами. 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». Благодаря этим открытиям трех лауреатов, разъясняющим фундаментальный физиологический механизм, циркадианная биология превратилась в обширную и динамично развивающуюся область исследований, которые затронут вопросы здоровья и благополучия всех нас [5–6].

Продолжительность жизни человека в значительной степени определяется эпигенетически. Эпигенетическая информация — обратима, наши исследования дают возможность терапевтического вмешательства при здоровом старении и связанных с возрастом заболеваниях [7].

Современная эпигенетическая защита мозга *H. sapiens* позволяет с помощью генетических и эпигенетических программ старения управлять здоровым долголетием, посредством мультимодальных инструментов [8]:

–комбинированного и гибридного информационного кластера в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств [3];

- регуляции эпигенетических часов под контролем искусственного интеллекта для ранней диагностики, лечения и профилактики здорового старения *H. sapiens*;
- эпигенетического регулирования сердечно–сосудистого старения для замедления развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера;
- профилактики полипрагмазии через комбинированное применение питательной эпигенетики и фармэпигенетики [3];
- нутригенетики и нутригеномики — персонализированного функционального питания «мозга и микробиоты» — медицинской программы пациента [3];
- биочипирования, нейронных и мозговых чипов, технологий секвенирования следующего (нового) поколения для создания информативных биомаркеров;
- новая эпигенетика *H. sapiens* и мозг *H. sapiens*.

Новая эпигенетика *H. sapiens* управляет взаимодействием эпигенетических механизмов старения и долголетия с биологией, биофизикой, физиологией и факторами окружающей среды в регуляции транскрипции. Старение — это структурно–функциональная перестройка (перепрограммирование) и постепенное снижение физиологических функций организма, которые приводят к возрастной потере профессиональной пригодности, болезням, и к смерти. Понимание причин здорового старения составляет одно из самых проблемных междисциплинарных направлений [7].

В исследовании [8] установлены основные современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия человека разумного. Центральное место в интегративной модели стресса занимает проблема, требующая от человека принятия решения. Понятие такой проблемы определяют как проявление, воздействие на человека стимулов или условий, требующих от него превышения либо ограничения обычного уровня деятельности. Возникновение проблемы (трудностей с ее решением) сопровождается напряжением функций организма, — если проблема не решается, напряжение сохраняется или даже нарастает — развивается стресс.

Критическая потеря гармоничного временного порядка на разных организационных уровнях может повлиять на фундаментальные свойства нейроэндокринной, иммунной и вегетативной систем, приводя к нарушению биоуправляемых адаптационных механизмов с повышенной стрессоустойчивостью и уязвимостью. Циркадианная дисрегуляция после воздействия травматического стресса может представлять собой основную особенность связанных с травмой нарушений, опосредующих устойчивые нейробиологические корреляты травмы через дезадаптивную регуляцию стресса. Понимание механизмов, подверженных циркадианной дисрегуляции, и их роли в развитии связанных со стрессом расстройств могло бы обеспечить новое понимание механизмов заболевания, расширение возможностей психонейробиологического лечения и профилактических стратегий в подверженных стрессу группах населения исследовании [9].

Нейроанатомические локусы взаимодействуют друг с другом, влияя на свою собственную активность, и взаимодействуют с несколькими другими подсистемами мозга, такими как мезокортикальная / мезолимбическая дофаминергическая система (Рисунок 1).

Центральная и периферическая циркадианная системы представляет собой обширную сеть темпоральных механизмов, которые создают и поддерживают клеточную и системную ритмичность посредством временной организации и координации многих физиологических и транскрипционных колебательных процессов на нескольких структурных уровнях организма (Рисунок 2).

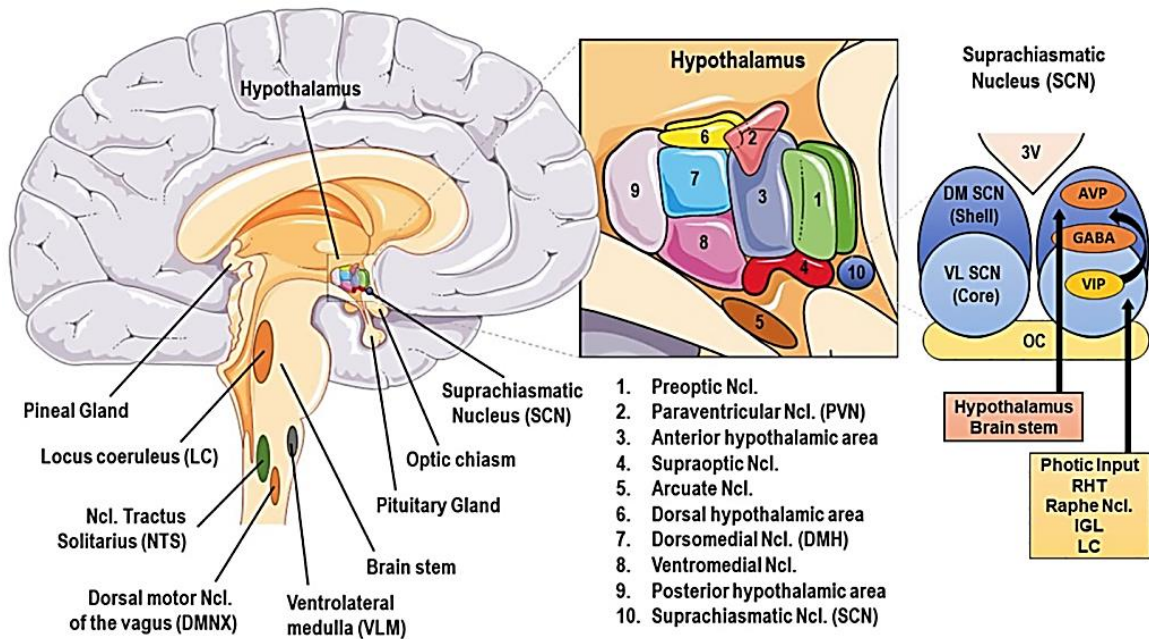


Рисунок 1 Анатомия стресса и связанных с циркадной системой структур головного мозга [9].

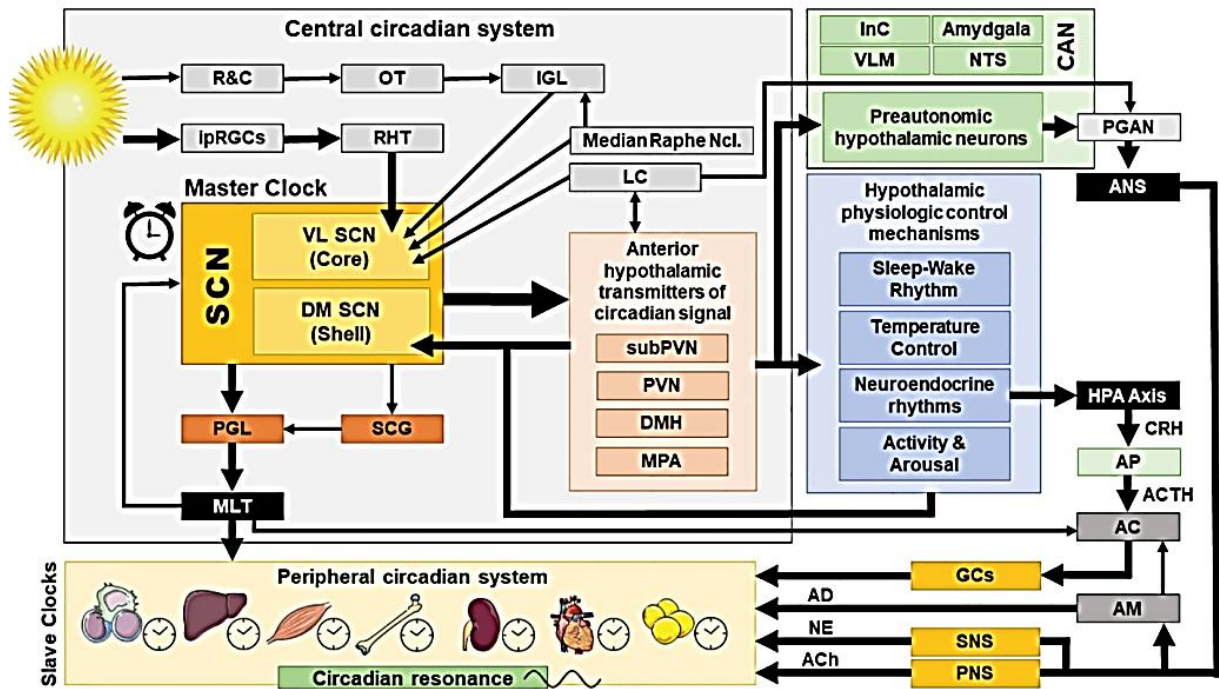


Рисунок 2. Центральная и периферическая циркадианные системы и их взаимосвязи [9].

Циркадная активность и реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси реализуются, как через гормональные, так и через нейрональные пути (Рисунок 3).

Циркадные часы управляют функциями иммунной системы как в установившемся режиме, так и в ответ на инфекционные угрозы. Зависимые от времени суток переменные обнаруживаются в физиологии иммунных клеток, взаимодействии хозяина и паразита, воспалительных процессах или адаптивных иммунных реакциях. Иммунные клетки не являются исключением, поскольку они также представляют собой функциональные часы, диктующие транскрипционные ритмы. Молекулярные часы и регуляторы хроматина, контролирующие ритмичность, представляют собой уникальный каркас, опосредующий перекрестные помехи между циркадной и иммунной системами [10].

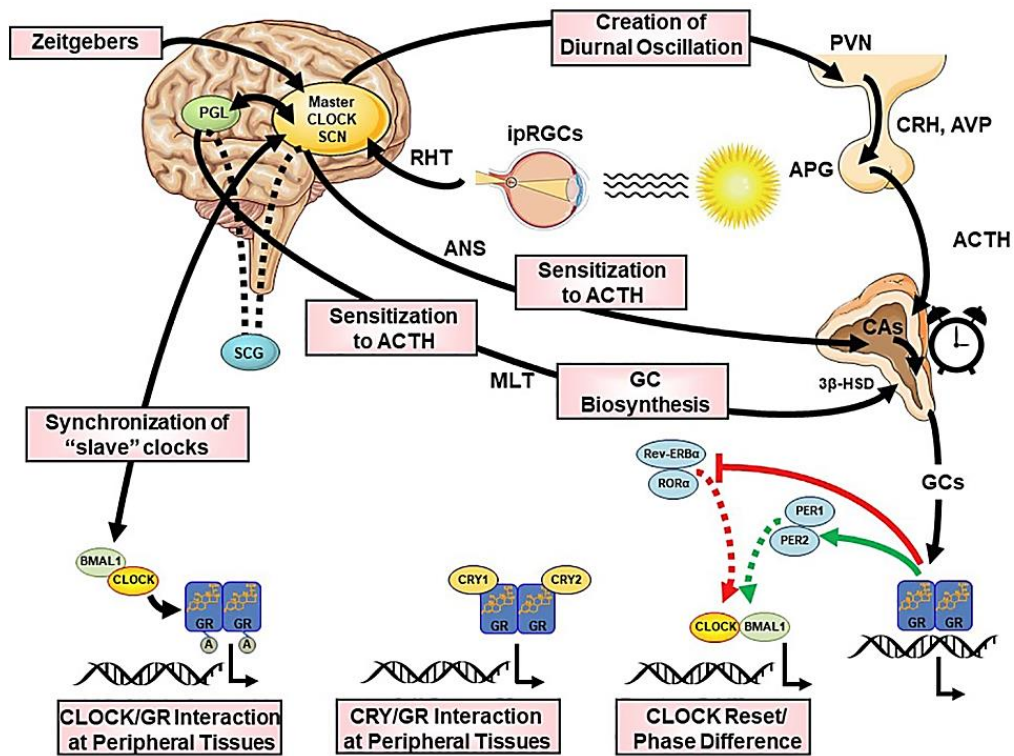


Рисунок 3. Многоуровневые взаимодействия между циркадной системой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью [9].

Ритмическое связывание с электронными блоками на хроматине тактовых компонентов положительной петли, CLOCK: BMAL1, индуцируют экспрессию генов, контролируемых часами, и тактовых отрицательных регуляторов PER и CRY. Ядерные рецепторы REV-ERB и ROR накладывают транскрипционные ритмы на гены через регуляторные элементы RORE, в то время как транскрипционные факторы DBP и репрессор NFIL3 взаимодействуют, чтобы управлять транскрипционными ритмами в наборе генов через связывание с D-боксами (Рисунок 4) [10].

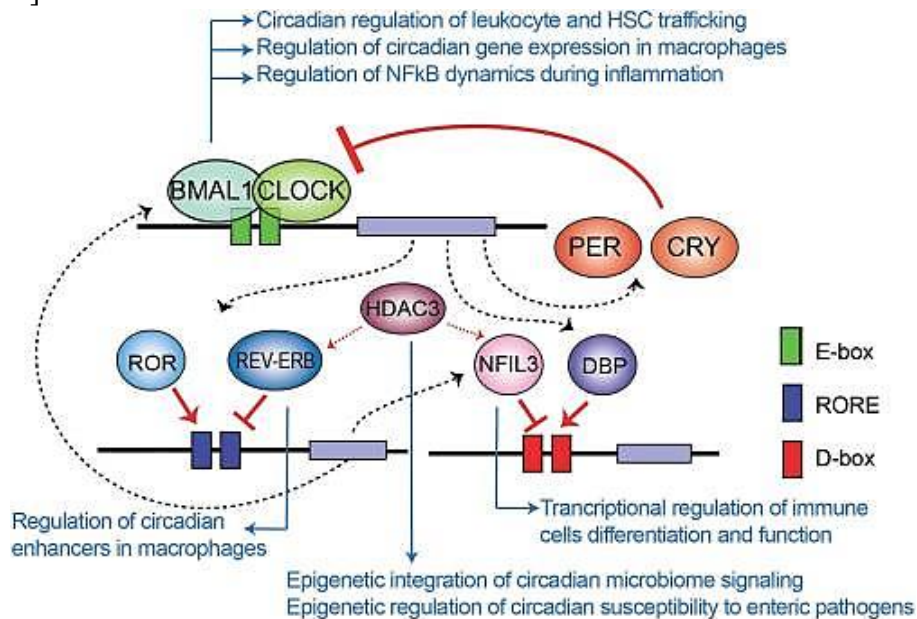


Рисунок 4. Транскрипционно-трансляционные петли обратной связи контролируют циркадную экспрессию генов [10].

Циркадный HDAC SIRT1 деацетилюет и инактивирует STAT3, и этот механизм включен в циркадную регуляцию дифференцировки и пролиферации Т-клеток (Рисунок 5) [10].

Стресс — это состояние угрожающего гомеостаза, вызванное внутренними или внешними неблагоприятными силами (стрессорами) и противодействуемое сложным репертуаром физиологических и поведенческих реакций, направленных на поддержание/восстановление оптимального равновесия организма (эустаза).

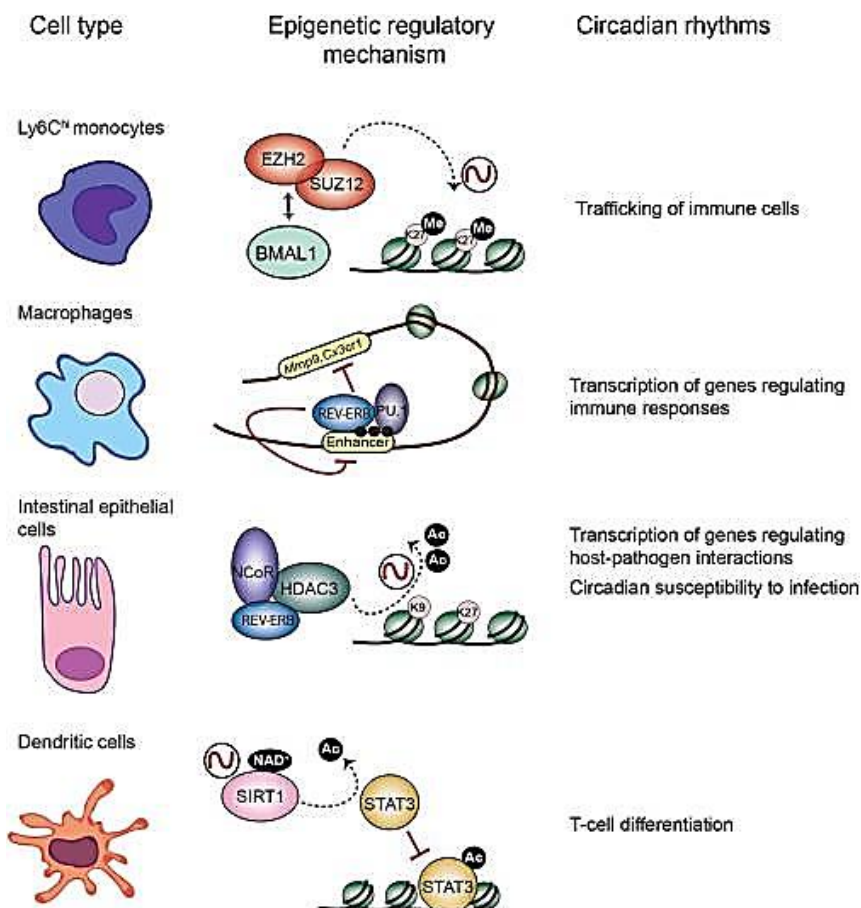


Рисунок 5. Эпигенетические регуляторные механизмы лежат в основе циркадной функции иммунной системы [10].

Адаптивный стресс-ответ зависит от высоко взаимосвязанной нейроэндокринной, клеточной и молекулярной инфраструктуры-системы стресса. Ключевыми компонентами стресс-системы являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГПА) и вегетативная нервная система (ВНС), которые взаимодействуют с другими жизненно важными центрами в центральной нервной системе (ЦНС) и тканями / органами на периферии для мобилизации успешной адаптивной реакции против навязанного стрессора(ов). Дисрегуляция стрессовой системы (гипер- или гипоактивация) в сочетании с мощным и/или хроническим стрессом может заметно нарушать гомеостаз организма, приводя к состоянию какостаза или аллостаза, со спектром клинических проявлений.

CRH: кортикотропин-рилизинг гормон; LC / NE симпатическая система: locus coeruleus/норадреналин-симпатическая система; POMC: проопиомеланокортин; AVP: аргинин вазопрессин; ГАМК: γ-аминомасляная кислота; BZD: бензодиазепин; АКТГ: адренкортикотропный гормон (кортикотрофин); NPY: нейропептид Y; SP: вещество P. Активация представлена сплошными зелеными линиями, а торможение-пунктирными красными линиями [11].

Центральный нейрохимический контур, ответственный за активацию стресс-системы, формирует физиологическую систему внутри ЦНС, состоящую как из стимулирующих, так и из тормозных сетей с множеством участков взаимодействия, которые модулируют и тонко настраивают адаптивный стресс-ответ. Ключевыми компонентами этих сетей являются гипоталамические CRH и AVP нейроны в сочетании с центральными катехоламинергическими (LC/NE) нейронами (Рисунок 6) [11].

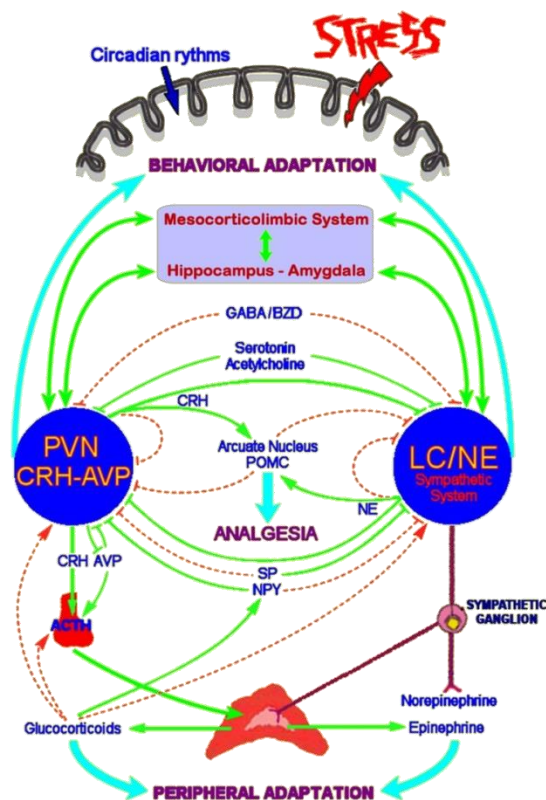


Рисунок 6. Упрощенное представление о центральных и периферических компонентах стресс-системы, их функциональных взаимосвязях и отношениях с другими проводящими ЦНС, участвующими в стрессовой реакции [11].

Активация центральной стресс-системы основана на реципрокных ревербераторных нейронных связях между PVN CRH и катехоламинергическими LC/NE нейронами, причем CRH и NE стимулируют секрецию друг друга через CRH-рецептор-1 (CRH-R1) и α 1-норадренергические рецепторы соответственно. Следует отметить, что ауторегуляторные сверхкороткие петли отрицательной обратной связи существуют как в ПВН CRH, так и в катехоламинергических нейронах ствола головного мозга, причем коллатеральные волокна ингибируют секрецию CRH и катехоламина соответственно через ингибирование соответствующих пресинаптических CRH- и α 2-норадренергических рецепторов [11].

Периферическая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой ось (ГПА) вместе с эфферентной симпатической/адреномедуллярной системой составляют периферические компоненты этой взаимосвязанной системы. Существует множество других регуляторных центральных путей, поскольку как CRH, так и катехоламинергические нейроны получают стимулирующую иннервацию от серотонинергической и холинергической систем, а также ингибирующий вход от гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)/бензодиазепаина (BZD) и опиоидных нейрональных систем головного мозга, а также от глюкокортикоидов (конечный продукт оси ГПА) (Рисунок 7).

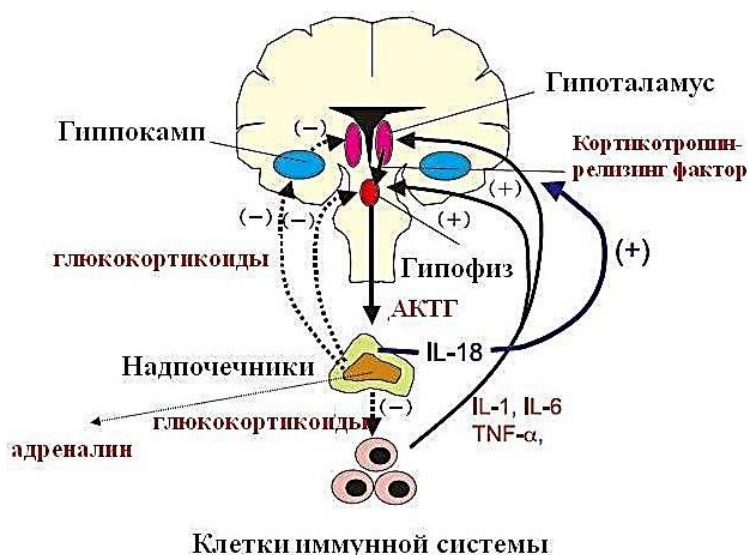


Рисунок 7. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

Все жизненно важные физиологические системы организма по своей сути запрограммированы путем строгой тонкой настройки, достигнутой в ходе эволюции, чтобы сохранить predetermined устойчивое состояние, т. е. гомеостаз или эустаз, который необходим для жизни и благополучия. Это оптимальное равновесие постоянно оспаривается враждебными силами, которые являются внутренними или внешними, реальными или даже воспринимаемыми и описываются как стрессоры.

Таким образом, стресс определяется как состояние дисгармонии, т. е. какостаза или аллостаза, и противодействует сложный репертуар физиологических и поведенческих реакций, которые направлены на поддержание/восстановление угрожаемого гомеостаза (адаптивного стрессового ответа). Стрессовая реакция опосредована сложной и взаимосвязанной нейроэндокринной, клеточной и молекулярной инфраструктурой, которая составляет систему стресса причем находится как в центральной нервной системе (ЦНС), так и на периферии. Адаптивная реакция каждого индивида на стресс определяется множеством генетических, экологических и развивающих факторов.

Циркадные часы присутствуют внутри индивидуальных клеток, и сообщение между множественными клетками дает подъем к эмерджентным свойствам на уровне ткани. У млекопитающих как основные циркадные часы в супрахиазматическом ядре, так и периферические часы тканевого уровня оказывают значительное влияние на уровне организма на многие ключевые физиологические функции, включая циклы сна / бодрствования, метаболизм, сердечно-сосудистую функцию, репродуктивную, иммунную функцию, нейробиотические показатели и настроение. Рассогласование между главными часами и периферийными часами внутри организма, или рассогласование между часами организма и его внешней средой, имеет неблагоприятные физиологические последствия. Когда циркадные вмешательства необходимы для улучшения физиологических функций, многомасштабное понимание циркадной ритмичности поэтому имеет важное значение для точного управления этой сложной колебательной системой.

Математическое моделирование является важным инструментом для изучения и анализа сложных физиологических систем. Оно было использовано для того чтобы обеспечить проницаемость в циркадную систему на множественных уровнях (т. е., организм, мульти-клетчатый, клетчатый, молекулярный, генетический), конструировать новые эксперименты, и манипулировать и контролировать компоненты системы *in silico* со

специфичностью которую нельзя легко достигнуть используя *in vivo* и *in vitro* экспериментальные методы по стоимости, времени или другим причинам. Применения включают переносить циркадные время или амплитуду после запаздывания двигателя или для работы переноса, и для выбирать оптимальные время и дозы лекарств или других терапий для увеличения эффективности и для того чтобы уменьшить побочные эффекты.

Клеточный цикл и циркадные часы представляют собой основные клеточные ритмы: циркадианный фактор BMAL1 контролирует уровень белков клеточного цикла, таких как циклин E и WEE1, последний из которых ингибирует киназу CDK1, которая управляет переходом G2/M. В обратном направлении клеточный цикл воздействует на циркадные часы через прямое управление CDK1 REV-ERBa, что отрицательно регулирует BMAL1.

Многочисленные исследования, свидетельствуют о двунаправленном соединении клеточного цикла и циркадных часов, эффект двунаправленной связи клеточного цикла и циркадианных часов в зависимости от их относительной силы связи. В отличие от однонаправленной связи, двунаправленная связь заметно снижает вероятность возникновения сложных колебаний. Два или даже три режима синхронизации могут иногда сосуществовать, давая примеры биритмичности или триритмичности. Поскольку синхронизация легко происходит в виде простых периодических колебаний в широком диапазоне сильных связей и при наличии множественных связей между двумя колебательными сетями, результаты показывают, что двунаправленная связь способствует надежной синхронизации клеточного цикла и циркадных часов.

Цикл клетки контролирует циркадные часы через несколько взаимодействий, только одно из которых показано: фосфорилирование CDK1 (максимальной скорости VCdk1) REV-ERBa, которое увеличивает ухудшение этого протеина. В (б), в ЦДК сети (синим цветом), который регулирует динамику млекопитающих клеточный цикл состоит из четырех ЦДК модули, ориентированные на комплексы циклин D/гена CDK4–6, циклин e/киназы CDK2, циклин a/киназы CDK2 и циклин B/CDK1, которые управляют, соответственно, прогрессирование по G1, S и G2 и G2/m перехода, как показано на правой части (б) [12].

Также в этой схеме показаны некоторые из важных белковых факторов, участвующих в регуляции сети CDK: факторы роста (GF), белок ретинобластомы, нефосфорилированный (pRB) или инактивированный через одно (pRBp) или множественное фосфорилирование (pRBpp) CDK1 и CDK2 (a, активный; i, неактивный); фактор транскрипции E2F; ингибитор CDK p21; белки Cdh1, Skp2 и CDC20, участвующие в деградации циклина; и киназа WEE1, который блокирует cdk1 [12].

Петли положительной обратной связи, связанные с бистабильностью, изобилуют в регуляции клеточного цикла, установлена отрицательная роль бистабильности в превращении переходов между последовательными фазами клеточного цикла в необратимые.

Экспериментальные исследования, проведенные в последние десятилетия, позволили уточнить регуляторную структуру циркадной тактовой сети и сети циклинзависимых киназ (CDKs), управляющих клеточным циклом в клетках млекопитающих. Циркадианная часовая сеть включает отрицательную ауторегуляцию генов Per и Cry через ингибирование активаторов BMAL1 и CLOCK белками PER и CRY; дополнительная отрицательная обратная связь на экспрессию Bmal1 опосредована белком REV-ERBa, который сам индуцируется BMAL1 (Рисунок 8а) [12].

С другой стороны, сеть клеточного цикла включает в себя образование комплексов между различными циклинами и циклин-зависимыми киназами CDK1 и CDK2; эти комплексы, в свою очередь, образуют переходы между последовательными фазами клеточного цикла. Сеть CDK, схематизированная на рисунке 8б, состоит из четырех модулей

CDK, центрированных на комплексах Cyclin D/CDK4-6, Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2 и Cyclin B/CDK1, которые контролируют, соответственно, прогрессирование вдоль фаз G1, S и G2 и переход G2/M. Сеть CDK организована таким образом, что каждый модуль CDK активирует следующий модуль и блокирует предыдущий. Такое регулирование приводит к упорядоченной, переходной активации четырех модулей CDK, которые управляют последовательными фазами клеточного цикла [12].

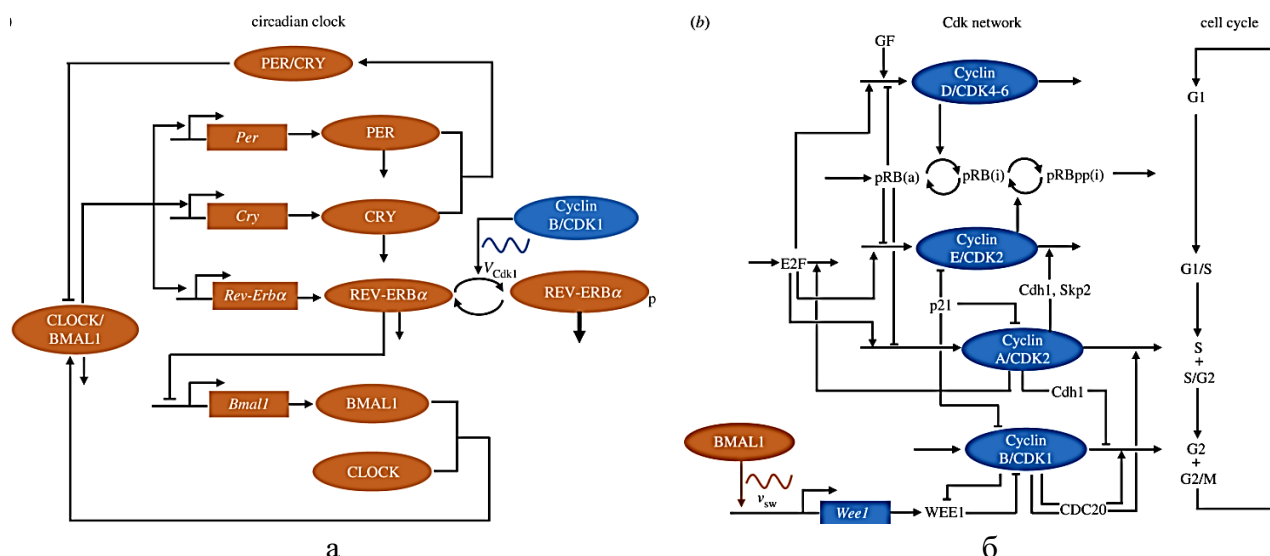


Рисунок 8. Схема моделей для (а) циркадианных часов и (б) клеточного цикла в клетках млекопитающих. В (а) циркадианная часовая сеть (в оранжевом цвете) включает отрицательную ауторегуляцию генов *Per* и *Cry* посредством ингибирования активаторов *BMAL1* и *CLOCK* белками *PER* и *CRY*. Дополнительная отрицательная обратная связь на экспрессию *Bmal1* опосредована белком *REV-ERBα*, который сам индуцируется *CLOCK/BMAL1* [12].

До настоящего времени физиология базируется на утверждении о статистической устойчивости выборок параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) и нервно-мышечной системы (НМС), как базовых (для организма) функциональных систем организма (ФСО) человека. Учитывая сомнения W. Cannon, П. К. Анохина и Н. А. Бернштейна, многократно проведена регистрация выборки параметров кардиоинтервалов (КИ) в шести группах (разных возрастов) испытуемых, жителей Севера РФ (ХМАО-Югры). При этом эти группы, их повторные выборки, подвергались смешанному (парному) сравнению на предмет выявления их неоднородности. Одновременно, в рамках новой теории хаоса-самоорганизации (ТХС) были рассчитаны параметры квазиаттракторов (КА), которые показывают реальное различие гомеостазов для разных возрастных групп [13].

До настоящего времени в математике нет моделей эвристической деятельности мозга человека. Одновременно не решена в общем виде задача системного синтеза, т. е. нахождение параметров порядка — главных диагностических признаков в медицине. За последние годы развитие теории хаоса-самоорганизации привело к доказательству двух особых режимов реальных нейронных сетей (хаос и многократные реверберации). Если эти режимы включить в работу нейро-ЭВМ (искусственных нейросетей), то они обеспечивают и разделение выборок (в неопределенности 1-го типа) и решают задачу системного синтеза.

Фактически речь идет об открытии нового направления в медицине и биологии — внедрение нейро-ЭВМ в работу медицинских учреждений. Такая общая компьютеризация даст толчок развитию и индивидуализированной медицины. Трехуровневая (трехкластерная) организации системы регуляции движением сейчас уже не вызывает сомнений, т. к. она

базируется на реальности нейросетей мозга — НСМ (1-й кластер), систем управления на описательном уровне (включая и мышцы) и последний кластер — биомеханика конечности. Однако, при этом главная проблема все-таки заключается в принципах работы головного мозга человека, т. е. 1-го кластера — иерарха всей трехкластерной системы. Как работают НСМ, как работает головной мозг в режиме управления, каковы основные режимы НСМ и можно ли создать модели НСМ, которые обеспечат основные свойства мозга (в режиме управления НСМ)?

Все это составляет фундаментальные основы физиологии центральной нервной системы (ЦНС) и нервно-мышечной системы (НМС), всей иерархической системы организации движения. Над этой проблемой бьются все физиологи мира последние 100–150 лет, но пока успехи не большие.

Введение хаоса и ревербераций в работу искусственных нейросетей (моделей НМС, ИНС) порождает новые качества таких нейроэмуляторов. В частности, нейроэмуляторы (искусственные нейронные сети — НЭВМ) решает задачи системного анализа, находит главные диагностические признаки (параметры порядка). Одновременно мы получаем и новые модели хаотической организации всей трехкластерной системы регуляции движений (НМС). Хаос и реверберации имеются и в ЭМГ, и в ТМГ (ТПГ), что подтверждает новые механизмы работы мозга и всей системы регуляции НМС.

Эти механизмы основаны на статистической неустойчивости любых выборок x_i параметров любой гомеостатической системы, на градуальном нарастании хаоса от центра (ЦНС) к периферии и на сохранении параметров КА (если гомеостаз биосистемы существенно не изменился). Искусственные нейросети (НЭВМ) и расчет КА весьма полезны в развитии индивидуализированной медицины, т.к. любая выборка уникальна, а ее статистические параметры не дают объективной информации (в следующий момент времени мы получим другие статистические характеристики того же человека в неизменном гомеостазе). Если использовать ИНС, то мы накрываем и неопределенность 1-го типа и моделируем эвристическую работу мозга талантливого человека [14].

Структурно-функциональные часы. Циркадианные ритмы человека в 21 веке крайне чувствительны к факторам и составляющим здорового образа жизни, дефициту естественного освещения, уровню суточной освещенности и суточным колебаниям цветной перегрузки (особенно, в ночное время), характеру и качеству здорового питания, дефициту функционального питания, многократно увеличенным пищевым и лекарственным блокаторам взаимодействия и синхронизации работы центральных и периферических часов.

В настоящее время у человека и животных выявлено более 300 функций и процессов (на разных уровнях организации), имеющих околосуточную ритмику. Суточным колебаниям подвержены интенсивность обменных процессов, энергетическое и пластическое обеспечение клеток, тканей и органов, содержание различных веществ в тканях и органах тела, а также в физиологических жидкостях. По существу, в околосуточном ритме колеблются все эндокринные и гематологические показатели (двигательной активности, температуры тела, частоты пульса и дыхания, кровяного давления, диуреза, чувствительности организма к разнообразным факторам внешней среды, переносимости функциональных нагрузок, лекарственных препаратов, хирургических вмешательств, усвоения веществ в желудочно-кишечном тракте и т. д.).

Установлено, что циклическая транскрипционно-трансляционная система стареет с возрастом — ухудшается трансляция белков *Bmal1 / Clock*, что приводит к фрагментации ритмов, их сокращению и снижению амплитуды.

Баланс *Bmal1/Clock* и *Cry/Per* осуществляется внутри каждой клетки в автономном режиме, что предопределяет временную индивидуальность циркадианного цикла от клетки к клетке. К тому же цикл может ускоряться или замедляться в силу различных причин (например, при воздействии факторов внешней среды и/или ритма по качеству и содержанию поступления питательных веществ, колебаниям витаминов и минеральных веществ). Кроме того, макро- и микронутриенты могут быть водителями ритма *Zeitgeber*, вторгаясь или восстанавливая циркадианную динамику периферических органов.

Эволюционные изменения и ускоренное эпигенетическое влияние на человека в 21 век, оказывая отрицательное воздействие на работу циркадианной системы *H. sapiens* и структурно–функциональные часы, а именно:

–все больше дневного времени человек проводит внутри помещения, где интенсивность освещения значительно ниже, чем на улице (500 lux против 2000–100000 lux);

–ночи перестали быть абсолютно темными;

–искажен спектр солнечного света — в искусственном освещении (особенно ночью) непропорционально высокая доля голубого спектра, обладающего наиболее мощным антимелатониновым эффектом.

Нарушение (снижение) светового контраста день/ночь, изменение режима освещения и его интенсивности, искажение баланса в спектре видимого света — все это имеет негативные последствия для человека, которые еще только предстоит оценить в полной мере.

Основные отрицательные последствия для *H. sapiens* при нарушении в работе циркадианной системы и структурно–функциональных часов организма человека, при патологическом доминировании эпигенетики над генетикой, следующие:

–Выраженное снижение защитных систем, механизмов и показателей (биомаркеров) здоровья человека.

–Нарушение в работе иммунной системы, сбой и дефицит индивидуальных показателей.

–Преждевременное и ускоренное старение кожных покровов и индивидуальных косметических дефектов (возрастных изменений кожи лица). Фото-, хроностарение.

–Ускоренное старение головного мозга человека.

–Нарастание когнитивного дефицита, нарушения когнитивных функций.

–Рост возраста ассоциированных заболеваний.

–Снижение профессионально важных качеств работоспособности профессиональной пригодности работника.

Основными маркерами фотостарения являются: актинический кератоз, солнечное лентиго, эластоз, гиперпигментация, мелазма, морщины, снижение эластичности, потеря объема мягких тканей и, как следствие, изменение контуров лица. Несмотря на хорошо изученные признаки фото- и хроностарения, особое внимание вызывает поиск сочетанных методов терапии, замедляющих развитие инволюционных изменений.

Экзогенным проявлениям патологического увядания кожи относятся: истончение и гиперкератоз, уменьшение толщины подкожно-жирового слоя, сухость, зуд и шелушение эпителия рогового слоя, изменение окраски кожи лица; снижение кожного тургора и гравитационный провис тканей, раннее появление на лице морщин, складок, сосудистые изменения в виде расширения поверхностных сосудов (купероз), появления сосудистых «сеточек» и «звездочек», пигментные пятна; преждевременное старение кожи рук, раннее поседение и диффузная алопеция.

Современное развитое общество характеризуется произвольной компоновкой цикла светло / темно. Ненатуральный режим освещения приводит к следующим изменениям:

- нестабильной работе СХЯ;
- нарушению суточного цикла мелатонина с поражением его ночных пиков.

Как следствие — отмечается нарушение циркадианной динамики на всех уровнях организма (в т. ч. репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и экспрессии мелатонина), ускорение старения и проопухолевый эффект. К тому же падение уровня мелатонина ночью ведет к такому последствию, как рост окислительного стресса ночью, к чему наш организм совершенно не приспособлен.

В исследовании [11], установлено, что система стресса получает и интегрирует большое разнообразие нейросенсорных (т. е. визуальных, слуховых, соматосенсорных, ноцицептивных и висцеральных), кровеносных и лимбических сигналов, которые поступают в различные центры / станции системы стресса через различные пути. Острая активация стресс-системы запускает кластер ограниченных во времени изменений, как поведенческих, так и физических, которые достаточно последовательны в своем качественном представлении и в совокупности определяются как синдром стресса. В нормальных условиях эти изменения носят адаптивный характер и повышают шансы на выживание. Первоначально стимуляция компонентов стресс-системы происходит в специфическом для стрессора режиме; однако по мере увеличения мощности стрессора(ов) специфичность адаптивного ответа уменьшается, чтобы в конечном итоге представить относительно неспецифическую феноменологию синдрома стресса, которая следует за воздействием мощных стрессоров.

Поведенческая адаптация включает повышенное возбуждение, настороженность, бдительность, когнитивность, сосредоточенное внимание и обезболивание, в то время как существует одновременное подавление вегетативных функций, таких как питание и размножение. Параллельно физическая адаптация опосредует адаптивное перенаправление энергетических и телесных ресурсов. Таким образом, повышение сердечно-сосудистого тонуса, частоты дыхания и промежуточного метаболизма (глюконеогенез и липолиз) работают согласованно, чтобы способствовать этому перенаправлению жизненно важных субстратов, в то время как энергоемкие функции (например: пищеварение, размножение, рост и иммунитет) временно подавляются.

В дополнение к адаптивному стрессовому ответу, сдерживающие силы также активируются во время стресса, чтобы предотвратить потенциальную избыточную реакцию различных компонентов системы стресса. Способность своевременно и точно развить сдерживающие силы в равной степени необходима для успешного исхода борьбы с навязанным стрессором(ами), так как пролонгирование мобилизованного адаптивного стрессового ответа может стать дезадаптивным и способствовать развитию заболевания.

Интересно, что мобилизация стрессовой системы часто имеет такую величину и характер, что позволяет воспринимать контроль со стороны индивида. В таких условиях стресс может быть полезным и приятным, или даже возбуждающим, обеспечивая положительные стимулы для эмоционального и интеллектуального роста и развития личности. Таким образом, нет ничего удивительного в том, что активация стресс-системы во время кормления и половой активности, как обязательных функций для выживания, так и связанных в первую очередь с удовольствием.

Электромагнитная перегрузка, неконтролируемое и безпредметное применение и использование различных гаджетов и мобильных устройств, особенно в ночное время, в раннем детском и подростковом возрасте, оказывают «тройной» блокирующий удар по работе циркадианнных ритмов.

Важным повседневным индикатором (биомаркером) и индивидуальным зеркалом преждевременного (ускоренного) старения организма человека, является состояние кожных покровов, прежде всего, лица и рук.

В течение жизни человека кожа подвергается устойчивому процессу морфологических, структурных и биохимических изменений, которые выражаются истончением, неравномерным тоном, гиперпигментированными пятнами, потерей эластичности и снижением тургора. Область лица и рук подвергается интенсивному внешнему воздействию (метеофакторы, ультрафиолетовое облучение, которое в сочетании с внутренними факторами старения приводит к довольно раннему появлению инволюционных изменений кожи.

Таким образом, восстановление и нормализация физиологии циркадианной системы и структурно–функциональных часов, циркадианных биоритмов позволит замедлит фото-, и хроностарение, преждевременное и ускоренное старение кожных покровов и индивидуальных косметических дефектов (возрастных изменений кожи лица).

Таким образом, жизнедеятельность *H. sapiens* — это волнообразные циклические колебания различной интенсивной процессов циркадианного стресса.

Циркадианная система *H. sapiens* и структурно–функциональные часы организма человека, синхронизированы генетически и эпигенетически.

Хронический стресс и циркадианное рассогласование запускают каскад сбоя в функционировании нейрофизиологических, нейроэндокринных и психонейроиммунных механизмов. Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт мозг *H. sapiens*, который необходим, для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности. Циркадианный стресс оказывает патологическое влияние на человека, во все его возрастные периоды жизнедеятельности.

В работах Н. П. Романчук установлено, что врач и нейрофизиолог: современное решение проблемы реабилитации «когнитивного мозга» *H. sapiens* с применением с одной стороны, инструментов и технологий искусственного интеллекта, а с другой — мультидисциплинарное взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии [3].

Установлено [2–4], что свет является самым сильным синхронизирующим сигналом для циркадной системы и мозга *H. sapiens*, большинство биологических и психологических ритмов внутренне синхронизированными. Нейрореабилитационное влияние на циркадианную синхронизацию, качества сна, настроение и когнитивные показатели зависят от времени, интенсивности и спектрального состава светового воздействия. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг–глаза–сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений.

Современное понимание механизмов функционирования генома, эпигенома, их взаимоотношений с факторами окружающей среды повышает точность диагностики заболеваний, позволяет разрабатывать персонализированные функциональные диеты и выявлять среди известных или вновь созданных лекарственных средств те, которые имеют эпигеномную направленность [7].

Нейроось «микробиота–кишечник–мозг» представляет собой динамическую матрицу тканей и органов, включая желудочно-кишечную микробиоту, иммунные клетки, ткани кишечника, железы, вегетативную нервную систему и головной мозг, которые

взаимодействуют сложным разнонаправленным образом через ряд анатомически и физиологически различных систем. Долгосрочные возмущения этой гомеостатической среды могут способствовать прогрессированию ряда нарушений путем изменения физиологических процессов, включая активацию гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой оси, нейромедиаторных систем, иммунной функции и воспалительной реакции [7].

Продолжаются исследования того, что триллионы микробов, населяющих наш кишечник, являются существенным фактором, способствующим психическому здоровью и, в равной степени, прогрессированию нервно–психических расстройств. Экстраординарная сложность экосистемы кишечника и ее взаимодействие с кишечным эпителием для проявления физиологических изменений в головном мозге, влияющих на настроение и поведение. *H. sapiens* имеет уникальное сообщество микробиоты и здоровой биомикробиоты, которая меняется под воздействием ряда факторов, включая диету, физические упражнения, стресс, состояние здоровья, генетику, «свою полипрагмазию» и т. д. [7].

Главной медицинской и социальной значимостью висцерального мозга является формирование эмоций. Висцеральный мозг участвует в регуляции функций внутренних органов, обоняния, автоматической регуляции, эмоций, памяти, сна, бодрствования и др. Висцеральный мозг определяет выбор и реализацию адаптационных форм поведения, динамику врожденных форм поведения, поддержание гомеостаза, генеративных процессов. Он обеспечивает гормональную стимуляцию организма, создание эмоционального фона, формирование и реализацию процессов высшей нервной деятельности [15].

Когнитивная память — одно из самых больших и емких понятий, которое представляет основную функцию памяти вообще. Знания, которые человек получает при обучении, сначала воспринимаются как нечто внешнее, но затем постепенно они превращаются в опыт и убеждения. Когнитивная память сохраняет в себе все полученные знания, представляя собой своего рода «библиотеку», причем процесс усваивания и сохранения усложняется по мере усложнения получаемой информации [15].

Механизм памяти головного мозга представляет собой сеть циклических нейронных цепей (ЦНЦ). При дефиците секреции у-аминомасляной кислоты в головном мозге многие ЦНЦ выключаются из механизма памяти, что вызывает когнитивную дисфункцию. Это является одной из причин нарушения памяти при болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа [16].

Хронотерапевтические и психохронобиологические стратегии защиты от воздействия циркадианного стресса на различные группы и категории населения, позволяют заблокировать переход когнитивных нарушений в когнитивные расстройства.

Многоосцилляторная система — это эволюционные структурно-функциональные центральные и периферические водители ритма, первичные и вторичные пейсмекеры.

Три самых мощных современных водителей ритма для человека, первый — это свет. Второй по мощности водитель ритма — питание. Третий, эпигенетический, в т. ч. социальные факторы, прежде всего, это — социальный статус и самоактуализация личности.

Зрительный анализатор или глаз — это орган, воспринимающий электромагнитные волны видимого диапазона ($\lambda = 380\div 760$ нм), излучаемые и отражаемые предметами, и на их основе дающий мозгу 98% всего объема информации об окружающем мире [17].

Преобразование информации в сетчатке глаза и цифровой код ЦНС, осуществляется разветвленной сетью нейронов. Следовательно, нейронная сеть сетчатки глаза осуществляет числовое кодирование аналогового сигнала на входе из фоторецепторов с помощью определенного количества импульсов в цифровой код [17].

Продолжающимися перспективными современными фундаментальными и прикладными исследованиями, являются математическое, биологическое, биофизическое, нейрофизиологическое, генетическое и эпигенетическое моделирование функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, его мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг–глаза–сосуды», а так же использование нейроинтерфейсов и искусственного интеллекта для открытия механизмов сна и сновидений, и их клинического применения в нейрореабилитации и профилактике старения мозга и сохранения когнитивных функций, в различные возрастные периоды жизнедеятельности *H. sapiens*.

Сон — это нейрореабилитация «когнитивного и висцерального» мозга. Во время сна, через нейросети «синаптического гомеостаза» происходит кодирование и запоминание информации. Одну, из главных ролей при этом, играют важные воспоминания закодированной информации с явлениями сновидений, в том числе цветного зрения.

Сон, в фазы «медленного сна» (это глубокий сон без сновидения, когда в мозгу происходит консолидация памяти) и «быстрого сна» (в этой фазе, мозг избавляется от ненужной информации).

Сон — является неотъемлемой частью работы всей циркадианной системы *H. sapiens* и структурно-функциональных часов организма человека, синхронизированных генетически и эпигенетически, взаимосвязанных с работой биологических нейросетей и искусственного интеллекта.

Многофункциональный сон — это эпигенетический дар человеку с большим интеллектом, новыми квантовыми идеями (каждый материальный объект имеет квантовые состояния и параллельные миры) и будущими изобретениями (открытиями).

Наши исследования и накопленные научные знания, позволяют подойти к осознанному управлению сном и запрограммированным качественно повторяющимся сновидениям, с использованием квантового ресурса. Разум — это персонализация мозга. Нейрофизиология и нейробиология — мультидисциплинарно синхронизированы с — медициной, генетикой, молекулярная биологией, различными физическими, оптическими, математическими методами и инструментами, с нейроинтерфейсами и искусственным интеллектом. Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности. «Нейроинтерфейсный камень» самооценки *H. sapiens* для самоактуализации и самореализации личности — это самооткрытие, саморазвитие, самообладание, самореализация.

Выводы:

Хронический стресс и циркадианное рассогласование запускают каскад сбоев в функционировании нейрофизиологических, нейроэндокринных и психонейроиммунных механизмов.

Хронотерапевтические и психохронобиологические стратегии защиты от воздействия циркадианного стресса на различные группы и категории населения, позволяют заблокировать переход когнитивных нарушений в когнитивные расстройства.

Циркадианный стресс оказывает патологическое влияние на человека, во все его возрастные периоды жизнедеятельности, замедляет и снижает возможность самоактуализации и самореализации личности.

Эпигенетическая нагрузка и аллостатическая перегрузка снижает не только работоспособность организма, но и способствует развитию психических заболеваний.

Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг–глаза–сосуды» позволяет провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений,

через взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии.

Математическое и биофизическое моделирование является современным инструментом для изучения и анализа сложных циркадианных систем.

Кожа — это уникальный синхронизированный нейроинтерфейс кожно–циркадианной системы, а состояние кожи лица и рук — индивидуальный индикатор (биомаркер) ускоренного (преждевременного) старения организма человека.

Список литературы:

1. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Романов Д. В. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №5. С. 136-175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>
2. 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>
3. Романчук Н. П., Романчук П. И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
4. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Мозг, глаза, свет: биоэлектромагнетизм света и нейрореабилитация когнитивных нарушений // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №12. С. 129-155. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/14>
5. Nobelprize.org. The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine-Press Release. 2017.
6. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
7. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия *Homo sapiens* // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
8. Agorastos A., Nicolaidis N. C., Bozikas V. P., Chrousos G. P., Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress // *Frontiers in Psychiatry*. 2020. V. 10. P. 1003. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01003>
9. Orozco-Solis R., Aguilar-Arnal L. Circadian regulation of immunity through epigenetic mechanisms // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. V. 10. P. 96. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00096>
10. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E., Chrousos G. P. Stress, endocrine physiology and pathophysiology // *Endotext*. MDText. com, Inc., 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/>
11. Yan J., Goldbeter A. Robust synchronization of the cell cycle and the circadian clock through bidirectional coupling // *Journal of the Royal Society Interface*. 2019. V. 16. №158. P. 20190376. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0376>
12. Пятин В. Ф., Еськов В. М., Еськов В. В. Стохастические и хаотические подходы изучению возрастной динамики кардиоинтервалов у человека // *Дневник казанской медицинской школы*. 2019. №1 (23). С. 139-144.
13. Пятин В. Ф., Еськов В. В., Иванова Н. В., Хакимова В. В., Тагирова Е. Д. Работа нейросетей мозга и их моделирование в режиме системного синтеза // *Сложность. Разум. Постнеклассика*. 2019. №1. С. 88-95. https://doi.org/10.12737/artide_5cb82c6828cf34.65546123

14. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №2. С. 33-52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>
15. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // ВРАЧ. 2018. Т. 29. №9. С. 17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
16. Волобуев А. Н. Основы медицинской и биологической физики. Самара, 2011. 671 с.

References:

1. Bulgakova, S., Romanchuk, P., Romanchuk, N., Pyatin, V., Romanov, D., & Volobuev, A. (2019). Alzheimer's Disease and Artificial Intelligence: Long-term Personalized Rehabilitation and Medical and Social Support. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 136-175. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>
2. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
3. Romanchuk, N., & Romanchuk, P. (2019). Neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive disorders and disorders. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 176-196. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
4. Pyatin, V., Romanchuk, N., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Brain, Eyes, Light: Biological Electrical Magnetism of Light and Neurorehabilitation of Cognitive Impairment. *Bulletin of Science and Practice*, 5(12), 129-155. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/14>
5. Nobelprize. org. (2017). The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine-Press Release.
6. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67-110. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
7. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2020). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
8. Agorastos, A., Nicolaides, N. C., Bozikas, V. P., Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2020). Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 1003. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01003>
9. Orozco-Solis, R., & Aguilar-Arnal, L. (2020). Circadian regulation of immunity through epigenetic mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 96. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00096>
10. Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., & Chrousos, G. P. (2016). Stress, endocrine physiology and pathophysiology. In *Endotext*. MDText. com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/>
11. Yan, J., & Goldbeter, A. (2019). Robust synchronization of the cell cycle and the circadian clock through bidirectional coupling. *Journal of the Royal Society Interface*, 16(158), 20190376. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0376>
12. Pyatin V. F., Yeskov V. M., Yeskov V. V. (2019) Stochastic and chaotic approaches in the study of age-related dynamics of cardiointervals in humans. *Diary of Kazan medical school*, (1), 139-144. (in Russian).
13. Pyatin, V. F., Yeskov, V. V., Ivanov, N. V., Hakimov, V. V., & Tagirov, E. D. (2019) Work of brain neural networks and their modeling in the mode of system synthesis. *Complexity. Reason. Postneklassika*, (1), 88-95. (in Russian). https://doi.org/10.12737/artide_5cb82c6828cf34.65546123

14. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Bulgakova, S. (2019). Brain-microbiota neural network: regulation of the visceral brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of Science and Practice*, 5(2), 33-52. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>
15. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V., & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the over-stimulation of the brain structures. *VRACH*, 9(29), 17-20. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>.
16. Volobuyev, A. N. (2011) Basics of Medical and Biological Physics. Samara. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 08.05.2020 г.

Принята к публикации
11.05.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Романов Д. В., Сиротко И. И., Давыдкин И. Л., Волобуев А. Н. Циркадианный стресс *Homo sapiens*: новые нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроиммунные механизмы // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №6. С. 115-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/55/16>

Cite as (APA):

Pyatin, V., Romanchuk, N., Bulgakova, S., Romanov, D., Sirotko, I., Davydkin, I., & Volobuev, A. (2020). Circadian Stress of *Homo sapiens*: New Neurophysiological, Neuroendocrine and Psychoneuroimmune Mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*, 6(6), 115-135. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/55/16>