




**Алексей
ПРОКОПОВ**
кандидат
медицинских наук,
Лаборатория новинок
«РОС-Химия»
(Екатеринбург)



**Зарема
ГАЗИТАЕВА**
пластический хирург,
Институт красоты Fijie

 **НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ
И ЗДОРОВЬЯ**

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СТАРЕНИЕ КОЖИ

ЧАСТЬ 1



В декабре 2017 года три исследователя – Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash и Michael W. Young – стали лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины «За открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадные ритмы». Таким образом, две последние работы, получившие Нобелевские премии в области физиологии и медицины (в 2016 году премия была вручена японскому исследователю Yoshinori Ohsumi за исследование процесса аутофагии – фундаментального механизма самоочистки клеточного пространства), имеют не только колоссальное прикладное значение в медицине, но и практическое применение в области косметологии. Современные исследования показывают, что оба процесса тесно связаны друг с другом.

Мы живем на планете с циклической устойчивой сменой фотопериодов – суточного и годового. Ввиду наибольшей стабильности фотопериода относительно других параметров окружающей среды ритмическая смена освещенности на протяжении многовековой эволюции привела к формированию регуляторных механизмов, направленных на контроль гомеостаза организмов в различных условиях освещенности. Так, у организмов появились внутренние, генетически обусловленные «биологические часы», задающие ритмы биохимической, физиологической и поведенческой активности.

В 1880 году Чарльз Дарвин сделал предположение о наследственной природе циркадианных (или циркадных) ритмов живых организмов. Впервые генетический механизм циркадианных ритмов обнаружили Seymour Benzer и Ronald J. Копорка в 60–70-х годах XX века при изучении мутантных линий дрозофил с отсутствием суточных ритмов или таковыми в интервале от 19 до 29 часов. Тогда же был открыт первый из циркадианных генов *period*. В 1980-х годах удалось показать исключительно внутреннюю природу этих ритмов, отправив на орбиту грибы *Neurospora crassa* – стало ясно, что циркадианные ритмы не зависят от внешних световых или других геофизических сигналов.

Названные выше лауреаты внесли самый значительный вклад в изучение циркадианного феномена. Jeffrey C. Hall и Michael Rosbash предположили, что кодируемый геном *period* белок Per по принципу обратной свя-

зи по мере накопления блокировал работу собственного гена. И происходило это циклически, поскольку белок Per накапливался в ядре за ночь. Оставалось непонятным, как белок Per проникал в ядро. В 1994 году Michael W. Young открыл второй ген циркадианного ритма – *timeless*. Кодируемый им белок Tim связывался с белком Per, и только их пара могла проникать в ядро клетки, где и происходила блокировка гена *period*. Далее Michael W. Young нашел третий ген, *doubletime*, который регулировал частоту возникающих колебаний – транслируемый белок Dbt задерживал накопление белка Per в клетке. Таким образом, происходило подстраивание «белковых колебаний» под точный ритм. Эти открытия совершили переворот в понимании ключевых механизмов биологических часов человека и дали мощный толчок новым исследованиям. В течение последующих лет были найдены многие другие гены/белки, которые влияют на циркадианный циклический механизм и поддерживают его стабильную работу. Были расшифрованы уникальные молекулярные механизмы сопряжения циклических влияний центрального генеза, периферических метаболических реакций и воздействия факторов внешней среды.

По данным PubMed, первая статья про циркадианные ритмы была опубликована в 1945 году. К 1984 году была уже тысяча таких статей, а в настоящее время – свыше 70 тысяч (по 2 тысячи статей в год).

Глубинное значение циркадных ритмов основано на циклической смене транскрипции/трансляции различных паттернов генов, и тем самым – *предварительного* подстраивания процессов жизнедеятельности живого организма к заведомо известным надвигающимся условиям внешней среды. Для биологической системы это эффективнее и безопаснее, чем реагировать на уже состоявшиеся изменения условий внешней среды.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Биологические ритмы – это стабильные повторяющиеся изменения интенсивности биохимических, физиологических и поведенческих реакций живого организма, в основе которых лежат свободнотекущие циклические молекулярные процессы, связанные с влиянием экзо- и эндогенных факторов. ▷



НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СТАРЕНИЕ КОЖИ. ЧАСТЬ 1

В процессе эволюции под влиянием регулярно повторяющихся воздействий **экзогенных** ритмов (изменение освещенности, температуры, магнитного поля, интенсивности космических излучений, морские приливы и отливы, сезонные и солнечно-лунные влияния) в живых системах возникли структурно-функциональные водители ритма (*осцилляторы, пейсмейкеры*), контролирующие **эндогенные** ритмы. Человеческий организм – это многоосцилляторная система. Установлено существование ведущих и множества вторичных, или субординированных водителей ритмов как в структурах головного мозга, так и в периферических органах («кальциевые часы» и «мембранные часы»), а также в одиночных клетках. Вторичные осцилляторы генерируют автономные ритмы, находящиеся под контролем ритмики ведущих пейсмейкеров.

При длительной изоляции биоритмы могут переходить на собственную частоту, ранее индуцированную извне, а при навязывании внешнего ритма способны менять фазу собственного ритма. В 1960-х годах Jürgen Aschoff ввел в обращение термин *Zeitgeber* (нем.) – экзогенный водитель ритма, который задает ритм эндогенным водителям. Самый мощный водитель ритма для человека – это свет. Второй по мощности водитель ритма – питание (реализуется существенным образом в периферических органах). У человека важную роль в формировании биологических ритмов играют социальные факторы.

Биологические ритмы можно классифицировать по уровню организации:

- клеточные (молекулярные);
- тканевые и/или органные;
- организменные;
- популяционные.

Также их можно классифицировать в зависимости от временного периода (большинство функций организма подвержено одновременно нескольким ритмическим колебаниям):

- **высокочастотные**, с периодом меньше 30 минут – *секундные, декасекундные, декаминуточные* (ЭЭГ, ЭКГ, регистрируются при дыхании, перистальтике кишечника);

- **среднечастотные**, с периодом от 30 минут до 3 суток, *ультрадианные* (от 30 минут до 20 часов, ритмы сна), *циркадианные* (20–28 часов);

- **низкочастотные** ритмы, с периодом свыше 3 суток – *циркасептанные* (7±3 суток), *циркадисептанные* (14±3 суток), *циркавигигантные* (21±3 суток), *циркатригигантные* (30±5 суток), *циркануальные* (1 год ± 2 месяца).

Отдельно выделяют *макроритмы* (период от 20 дней до 1 года) и *метаритмы* (период 10 лет и более).

Кроме того, биологические ритмы подразделяют по форме колебаний:

- импульсные;
- синусоидальные;
- релаксационные;
- смешанные.

И по выполняемым функциям:

- **физиологические** – рабочие циклы отдельных систем (дыхательной, сердечно-сосудистой и т.д.);

- **экологические** (или *адаптивные*) ритмы – совпадают по длительности с каким-либо естественным ритмом окружающей среды. Экологические ритмы служат организму биологическими часами. Период экологического ритма (в отличие от физиологического) постоянен, закреплен генетически. Благодаря этим ритмам организм ориентируется во времени: *циркадианные* (около 24 часов), *приливные* (около 24,8 и 12,4 часа), *лунные* (около 29,5 суток) и *годовые* (или *сезонные* – около 12 месяцев).

Повседневную жизнь человека пронизывают два основных ритма – *циркадианный* и *диуральный* (полуторачасовой) циклы. Второй определяет чередование сонливости и бодрости, голода и жажды – днем,

а ночью – смену фаз медленного и парадоксального сна. Еще один важный ритм – *циркануальный* (окологодовой) – формируется на основе циркадианных ритмов.

ЦИРКАДИАННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА

Как показано выше, ритмическая и стабильная смена дня и ночи (суточный фотопериод) на протяжении многовековой эволюции привела к формированию и закреплению в геноме клеток особых механизмов, направленных на контроль гомеостаза в различных условиях освещенности и характеризующихся циклическим (ритмическим) течением.

Таким ритмом является *циркадианный*, или *околосуточный* (от лат. *circa* – около, *dies* – день) – свободнотекущий (эндогенный) ритм, связанный с циклической сменой освещенности в течение суток. Околосуточный ритм является биологической производной от геофизического суточного ритма. Циркадианный ритмик наблюдается как у одноклеточных организмов, так и у сложноорганизованных многоклеточных. Эволюционный консерватизм является свидетельством важной биологической роли циркадианной ритмической динамики – такие ритмы позволяют живым системам циклически и заблаговременно адаптироваться к *надвигающимся* условиям окружающей среды в период регулярной смены дня и ночи. Яркими проявлениями такого ритма являются смены периодов сна/бодрствования и голодания/питания.

Как и для любого циклического процесса, показателями циркадианного ритма являются амплитуда, период (близок к 24 часам), предельные значения максимума и минимума, а также фазовые сдвиги.

Циркадианная система характеризуется пятью обязательными признаками:

- период цикла, близкий к 24 часам;

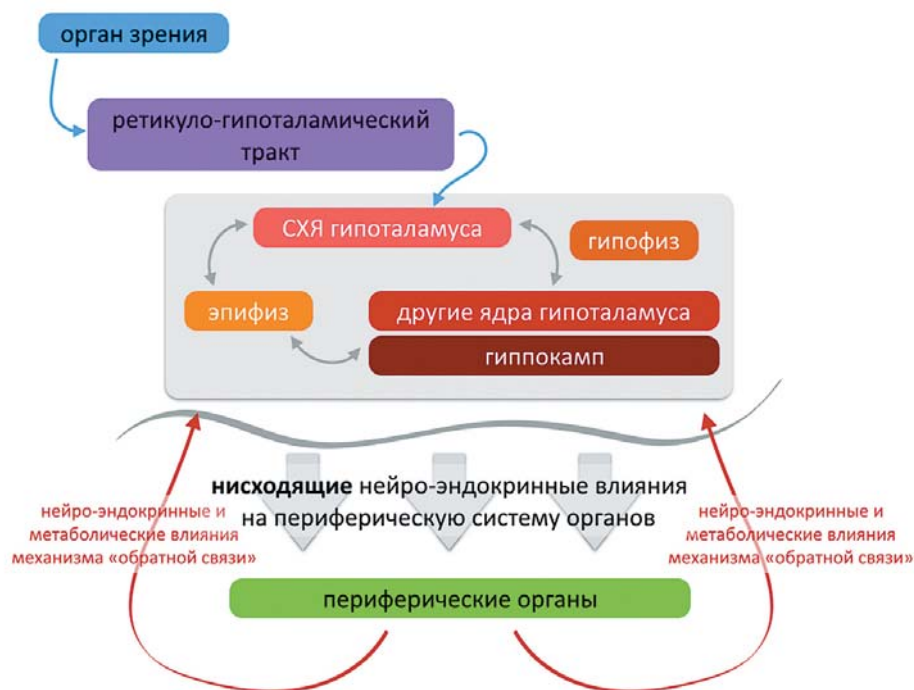


РИС. 1. Принципиальная схема строения циркадианной системы человека

- способность поддерживать период независимо от температуры (верно для температурного диапазона нормальной жизнедеятельности организма);

- поддается синхронизации;
- цикл восстанавливается после удаления внешнего синхронизирующего стимула;
- возможность фазовых сдвигов цикла.

В настоящее время у человека и животных выявлено более 300 функций и процессов (на разных уровнях организации), имеющих околосоуточную 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 околосоуточном 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 ЖКТ и т.д.).

То же относится и к коже, в которой наблюдаются циркадианные колебания тем-

пературы, pH, TEWL, эффективности эпидермального барьера, кровоснабжения, болевой чувствительности.

Циркадианная система человека уникальна благодаря своей универсальности – она дирижирует совершенно разноплановыми/разнородными субстратами, процессами и механизмами различного физиологического смысла.

Циркадианная система в организме человека закреплена на генетическом уровне практически в каждой клетке и при этом имеет четкое иерархическое строение с центральным водителем ритма, локализованным в супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса. Кроме того, организм оснащен сложной нейрофункциональной фотопериодической системой, активируемой светом видимой части спектра в диапазоне 400–800 нм, воспринимающей изменение суточной и сезонной освещенности, а также сложными путями передачи оркестрирующего сигнала из центрального водителя ритма к периферии (рис. 1).

Таким образом, циркадианная система человека имеет 3 составляющих:

- **молекулярную** осцилляторную машину, которой оснащена практически каждая клетка организма человека;

- **нисходящие** пути распространения координирующих сигналов из центрального водителя ритма;

- **аппарат восприятия и пути доставки информации о внешней освещенности** (светло/темно) к центральному водителю ритма.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ЦИРКАДИАНОЙ МАШИНЫ

Устойчивая смена дня и ночи на протяжении многовековой эволюции приобрела информационное значение для живых существ, что привело к формированию иерархии регуляторных механизмов (включая субклеточный молекулярный уровень), направленной на контроль гомеостаза в различных условиях освещенности.

Каждая клетка организма человека оснащена собственными часами – генетическим механизмом ритмической циркадианной регуляции. Циркадианный ритм – это прежде всего свойство каждой отдельно взятой клетки, и лишь затем – следствие совместной работы совокупности клеток. Он основан на циклической смене активных генов и соответствующих им белков. Исследования показывают, что в каждый отдельно взятый момент времени в отдельно взятой ткани не менее 10% генома вовлечены в циркадианную динамику на транскрипционном уровне. Для ряда тканей показано, что до 15% мРНК имеет циркадианную динамику, и не менее 20% белков синтезируются циркадно. Важно, что посттрансляционная модификация белков (фосфорилирование, ацетилирование), определяющая их активность, происходит также в циркадианном ритме.

Общее количество генов, осциллирующих циркадно, значительно больше – до 43% всего генома, и 15–70% человеческого метаболома сохраняет циркадианную динамику. Это отражает влияние окружающей среды на наш метаболизм. Кроме того, белки/ферменты зачастую имеют множество изоформ. Как правило, минимум одна из них имеет циркадианную динамику (показано на антиоксидантной системе), что и позволяет говорить о таком массивном вовлечении циркадианной динамики в регуляцию гомеостаза.

В основе молекулярного циркадианного механизма лежат 6 транскрипционно-трансляционных циклов реципрокной регуляции (с прямым участием порядка 15 генов). ▷

НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

Такой механизм есть в каждой клетке, и он поддается пластичной синхронизации различными сигналами.

Циркадианный ритм стартует с активизации генов *Bmal1* и *Clock* (относятся к вечерним генам) с последующим накоплением в цитоплазме клетки белков *Bmal1* и *Clock*. *Bmal1* – ключевой белок циркадианного цикла, потеря которого ведет к полному разрушению последнего. Белок *Clock* имеет важное значение для сохранения циркадианных циклов в периферических органах. Последующая димеризация этих белков в цитоплазме необходима для проникновения комплекса *Bmal1/Clock* в ядро клетки, связи с соответствующим участком ДНК и запуска транскрипции широкого спектра генов в течение утра и дня. Отмечается, что есть крайне небольшое «окно» в течение суток, когда димер *Bmal1/Clock* может связаться с ДНК (зачастую с 6 до 9 часов утра), а транскрипция активируемых им генов происходит еще позднее (для кожи это может быть период с 9 до 12 часов для одних генов и с 18–24 часов – для других). Совокупность активируемых генов имеет название *Clock-Controlled Genes*, или CCG. Их насчитывается порядка 3 тысяч, и они составляют большую часть из всех генов, поддающихся циркадианной динамике (рис. 2).

Группа CCG включает в себя различные гены, специфически различающиеся для разных клеток/тканей. Они определяют активность множества специализированных метаболических процессов в клетке/ткани. Все эти гены CCG можно разделить по признаку прямого участия/неучастия в механизмах обратной связи при регуляции транскрипционно-трансляционной клеточной молекулярной циркадианной машины:

- участвующие (таковых крайне мало) – *Cry*, *Per*, *ROR*, *Rev-ERB* и др.;
- не участвующие (таковых абсолютное большинство).

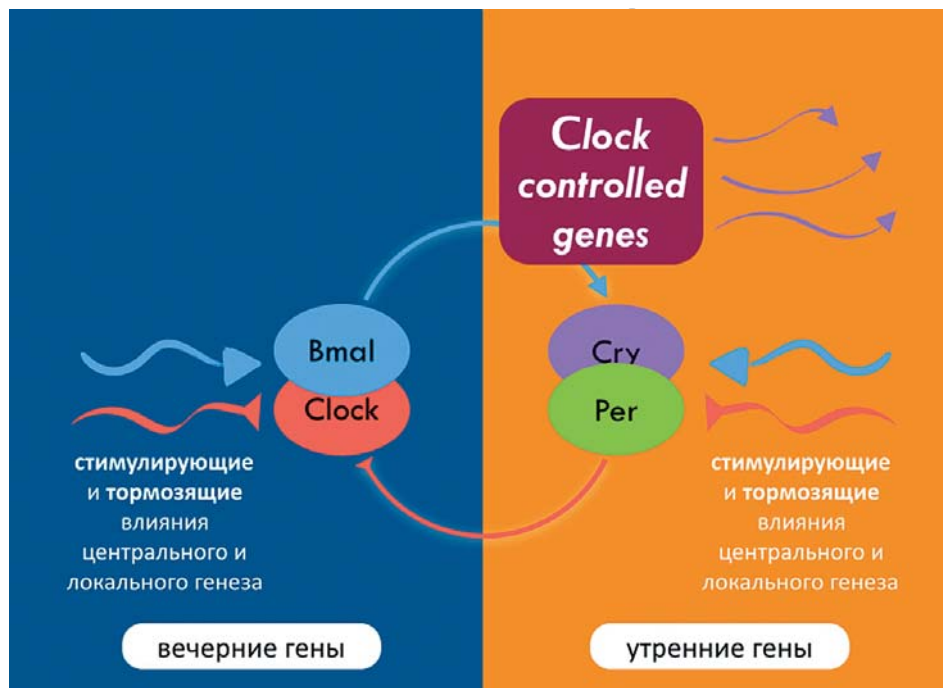


РИС. 2. Принципиальная схема молекулярного механизма циркадианного цикла

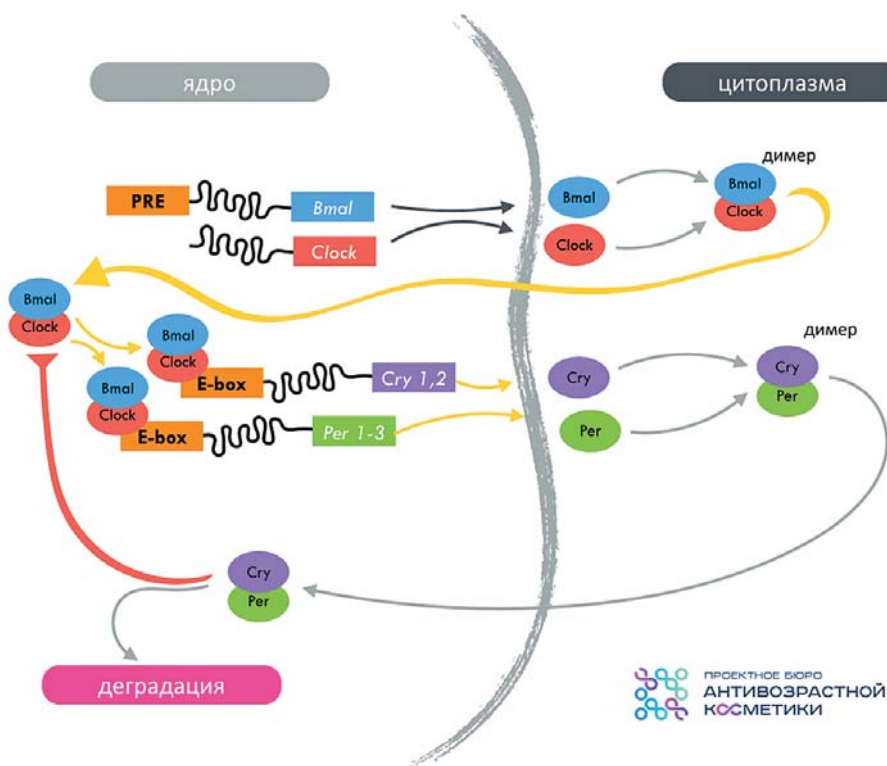


РИС. 3. Схема основного цикла циркадианной молекулярной регуляции

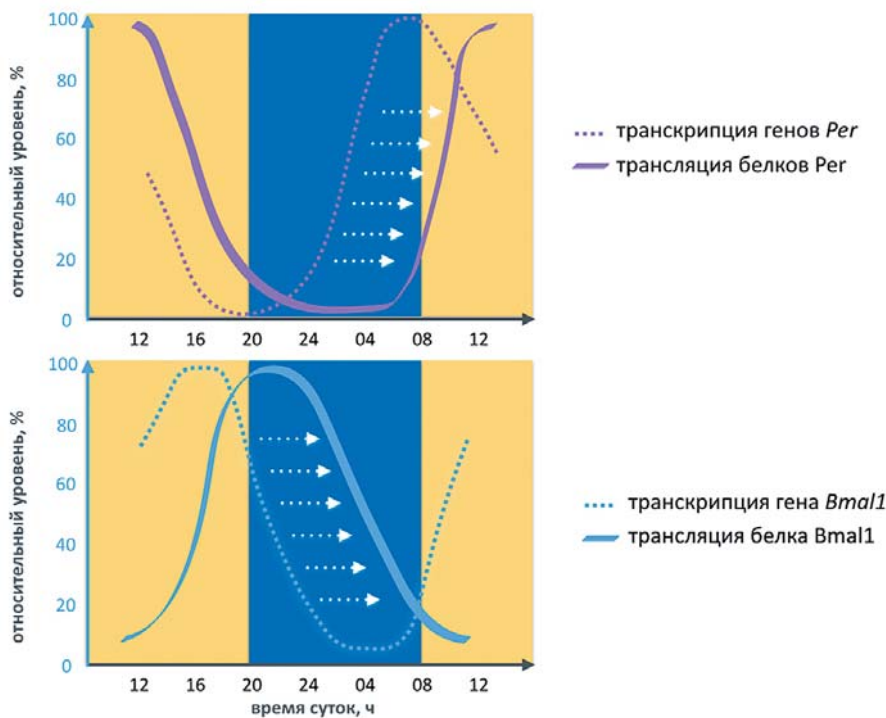


РИС. 4. Схема основного цикла циркадианной молекулярной регуляции

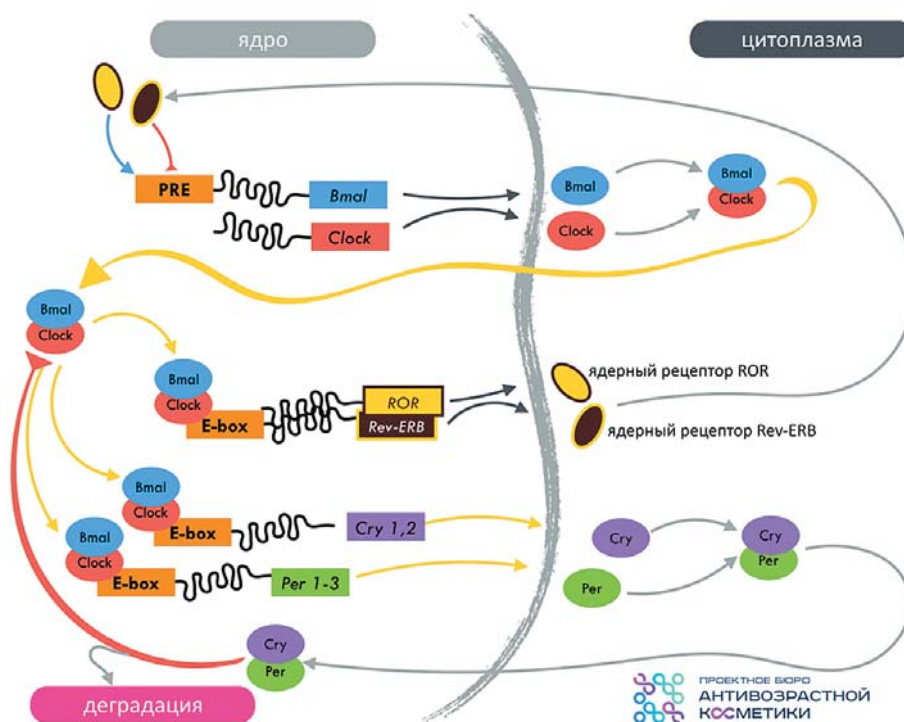


РИС. 5. Схема участия ядерных рецепторов ROR и Rev-ERB в регуляции клеточного циркадианного цикла

Активизация «плеча» Bmal1/Clock приводит к трансляции белков Cryptochrome (изоформы 1 и 2 – Cry 1/2) и Period (изоформы 1, 2 и 3 – Per 1/2/3), являющихся основной отрицательной обратной связью. Накопление этих белков в цитоплазме в течение дня способствует их гетеродимеризации. Гетеродимер Cry/Per способен проникать в ядро клетки, оказывая тормозящее (негативное) действие на димер Bmal1/Clock. Далее, по мере деградации димера Cry/Per, транскрипционное влияние Bmal1/Clock восстанавливается, и циркадианный цикл начинается заново (рис. 3).

Гены *Per* и *Cry* относятся к утренним генам, транскрипция *Per* происходит ранним утром, транскрипция *Cry* – в первой половине дня. Синтез соответствующих белков сдвинут еще на 2–4 часа (рис. 4).

Интересно, что белок *Cry* относится к семейству фоточувствительных ферментов-фототиаз, особо восприимчивых к голубому спектру видимого света. У бактерий он функционирует как фотозависимый фермент для репарации ДНК, у дрозофил – как фоточувствительный циркадианный белок. У человека этот белок своих светочувствительных свойств не сохранил, но является ключевым звеном циркадианной молекулярной машины.

Взаимные, последовательно сменяющиеся влияния «позитивного плеча» часового механизма Bmal1/Clock и «негативного плеча» Cry/Per и есть основа генетически детерминированного циркадианного механизма, свойственного практически каждой клетке организма. В циркадианный ритм молекулярного механизма вносят свою лепту процессы посттрансляционной модификации указанных белков, циклы модификации хроматина, связывания мРНК, окислительно-восстановительного потенциала.

Дополнительно активизация Bmal1/Clock приводит к транскрипции генов и синтезу ядерных рецепторов ROR (RAR-related orphan receptors) и Rev-ERB. Эти рецепторы принимают большое участие в регуляции метаболических процессов в клетке и обеспечивают позитивную и негативную обратную связь при регулировании активности часового гена *Bmal1*. Это происходит на основе механизма конкурентного связывания рецепторов ROR и Rev-ERB с промотором транскрипции гена *Bmal1*, что приводит к активизации или торможению транскрипции соответственно (рис. 5). Ядерные рецеп-

НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СТАРЕНИЕ КОЖИ. ЧАСТЬ 1

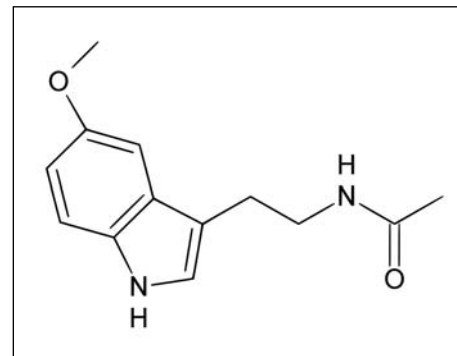


РИС. 6. Химическая формула мелатонина

торы ROR, Rev-ERB – это важнейшие факторы точной подстройки циркадианной молекулярной временной машины, поскольку сопрягают ее с высокочастотными циклами жизнедеятельности. Важно, что то же самое можно сказать и об их лигандах, имеющих, как правило, отношение к клеточному метаболизму – витамину А, пре-витамину D (7-DHC), гидрохолестеролам, оксистеролам, некоторым жирным кислотам, также обеспечивающим метаболическое сопряжение с циркадианным ритмом.

Полиморфизм вышеуказанных генов *Bmal1*, *Clock*, *Per* и *Cry* лежит в основе формирования хронотипа человека.

Как уже было сказано, большой спектр CCG составляют *метаболические* гены, напрямую не участвующие в регуляции циркадианного цикла. Они определяют функциональную активность клетки – для разных клеток разных тканей спектр таких генов различается, что предопределяет различный биохимический/физиологический вектор, присущий тем или иным тканям в разные периоды суток. Гены CCG вовлечены в регуляцию многих клеточных/тканевых процессов, таких как:

- пластический обмен белков, углеводов и липидов;
- энергетический обмен, включая митогенез;
- эшелоны антиоксидантной защиты;
- клеточный цикл, включая репарацию/репликацию ДНК и деление/дифференцировку клеток;
- аутофагия;
- восстановление тканей, ранозаживление.

Это и определяет прямое влияние циркадианных ритмов на метаболизм клетки/ткани.

Поражения генов/белков *Bmal1* и/или *Clock* – это потеря циркадианной ритмичности с катастрофическими разноплановыми последствиями для клетки. На примере мутации *Bmal1* показано ускоренное старение

исследуемых организмов. Роль белков *Cry* и *Per* тоже не ограничивается лишь участием в циркадианной молекулярной машине – найдено большое количество генов, зависящих от их активности.

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

Всё обозначенное выше относится и к клеткам центрального водителя ритма СХЯ (но не монополизировано исключительно ими), который поддерживает свой ритм, откликается на входящие световые сигналы и генерирует нейроэндокринные сигналы для периферических органов.

Важно, что на основе молекулярных механизмов (здесь отмечается особая роль допаминергической системы) циркадианные ритмы синхронизируются с ритмами более высокой частоты (секундными, минутными).

Циркадианные ритмы крайне чувствительны к алкоголю и многим лекарствам как на уровне периферической клетки, так и на уровне СХЯ.

НИСХОДЯЩИЕ ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КООРДИРУЮЩИХ СИГНАЛОВ ИЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВОДИТЕЛЯ РИТМА

Баланс *Bmal1/Clock* и *Cry/Per* осуществляет внутри каждой клетки в автономном режиме, что предопределяет временную индивидуальность (неточность) 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 поступления питательных веществ).

Таким образом, существует механизм центральной регуляции ритма, который ор-

кестрирует деятельность клеток в рамках ткани/органа/организма и более того – сопрягает ее с циклом внешней освещенности как одного из самых эволюционно значимых факторов.

Таким верховным водителем ритма является супрахиазмальное ядро (СХЯ) гипоталамуса (кроме того, отмечается его главенствующая роль и в регуляции сезонных ритмов). Это небольшое скопление клеток в переднем гипоталамусе (около 50 тысяч клеток). Протяженность ядра – не более 1,5 мм, его объем – не менее 0,3 мм³. Это уникальная структура. Нейроны в ядре очень плотно прилегают друг к другу, формируя большое количество межклеточных контактов, включая особые щелевые (для синхронизирующего межклеточного потока ионов). Изменения электрической активности одного нейрона мгновенно передаются всем клеткам СХЯ – так происходит синхронизация деятельности клеточной популяции. Если клетки ядра поместить в комфортные лабораторные условия, то цикл поляризации/деполяризации мембран и выработки нейротрансмиттеров будет сохраняться несколько месяцев.

Существует мнение, что это ядро не однородно и состоит из двух взаимосвязанных осцилляторов с собственным ритмом: **левый** (утренний осциллятор) запускается утренним светом при преобладании голубого спектра света, **правый** (вечерний осциллятор) запускается с наступлением темноты при преобладании красного спектра света.

Ядра СХЯ генерируют сигналы, которые по нейронным связям координируют работу других ядер гипоталамуса, а также гипокампа, гипофиза и эпифиза (в т.ч. через прямую активизацию одного из циркадианных генов *Per*). Гипоталамус связан нервными путями практически со всеми отделами центральной нервной системы.

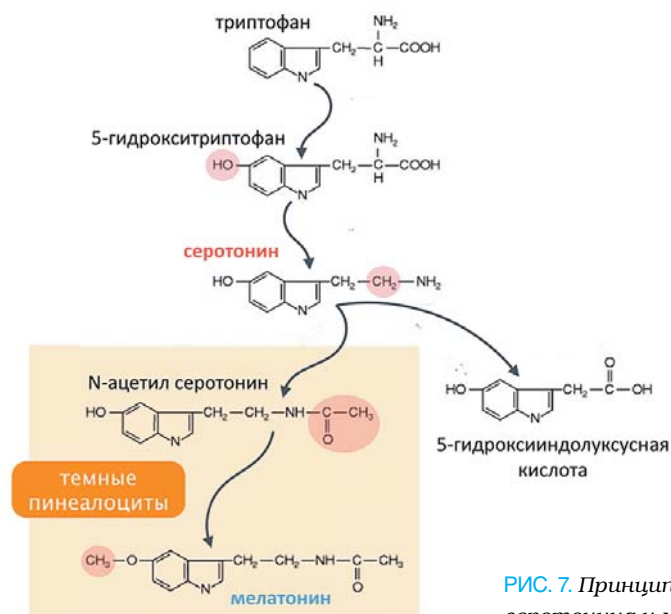


РИС. 7. Принципиальная схема синтеза серотонина и мелатонина

Считается, что в гипоталамусе (в одном из ядер) находится еще один водитель циркадианного ритма, связанный с режимом питания (food-entrained oscillator, FEO), деятельность которого сопрягается с СХЯ.

Таким образом, в процессы периферической регуляции циркадианной динамики вовлекаются вегетативная (симпатическая/парасимпатическая) нервная система (через паравентрикулярное ядро гипоталамуса) и эндокринная система (гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная ось, тиреоидные гормоны, половые гормоны, соматотропин), работающие по принципу обратной связи. Важнейшими гуморальными факторами нисходящих циркадианых сигналов являются мелатонин, инсулин и глюкокортикоиды (последние задействованы в активации многих часовых генов в периферических органах, включая *Per1/2/3*).

В переднем гипоталамусе обнаружена самая высокая по сравнению с прочими мозговыми структурами плотность мелатониновых рецепторов, что выделяет мелатонин (синтезируемый в эпифизе) как важный фактор обратной связи в гипоталамической системе.

Эпифиз

Эпифиз, или шишковидная железа – это некий посредник между внешним миром и внутренней средой организма, обеспечивающий адаптацию последней соответственно внешнему освещению. Исследователи отмечают взаимосвязь СХЯ и эпифиза, а также их прямое вовлечение в обработку световых сигналов, поступающих от фоторецепторного аппарата. Слаженное взаимодействие этих трех компонентов обеспечивает четкость околосуточных ритмов, их выраженность и синхронность.

Эпифиз находится вне гематоэнцефалического барьера, что делает его уникальным с точки зрения участия в обмене сигнальными молекулами. Эпифиз выделяет три группы активных веществ:

- синтезируемые в пинеалоцитах (например мелатонин);
- синтезируемые экстрапинеально – попадают в эпифиз по нервным волокнам, связывающим его с различными отделами мозга (в т.ч. с СХЯ);
- синтезируемые экстрапинеально – захватываются пинеалоцитами из кровяного русла.

Вообще в эпифизе обнаружен широчайший набор активных молекул и рецепторов к ним. Возросший в настоящее время интерес к эпифизу обусловлен выявлением широкого спектра биологической активности ее основного индоламина – мелатонина, участвующего в регуляции центральной и автономной нервной системы, эндокринных органов и иммунной системы.

Мелатонин

Это уникальный плейотропный биорегулятор процессов не только на уровне отдельных клеток/тканей, но и организма в целом (рис. 6). Был открыт Aaron B. Lerner в 1958 году как потенциальное средство для лечения кожных заболеваний. Свое название получил за то, что осветлял окраску кожи лягушек за счет стимулированного им выброса меланина из меланофоров и его инактивации. Интересно, что мелатонин является гормоном всевозможных таксономических групп, от водорослей до млекопитающих, т.е. является очень древней и важной сигнальной молекулой.

Первая волна исследований вещества была связана с его участием в циркадианной динамике (первые данные о вовлечении мелатонина в циркадианые ритмы появились в 1964-м), вторая наблюдалась в 1991 году, когда были открыты его антиоксидантные свойства.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) относится к индоламинам, является продуктом превращения L-триптофана в серотонин и далее – в мелатонин. Клетки, синтезирующие N-ацетил-5-метокситриптамин, помимо эпифиза обнаружены практически во всех органах. Синтезируется мелатонин и клетками кожи.

Мелатонин обладает амфифильными свойствами, вследствие чего легко преодолевает тканевые барьеры и проходит через клеточную мембрану.

Многие клетки организма человека оснащены специализированными мембранными и/или ядерными рецепторами к мелатонину. Посредством мембранных рецепторов мелатонин модулирует состояние внутриклеточных вторичных сигнальных молекул. Связываясь с цитоплазматическими рецепторами, которые после этого поступают в ядро, мелатонин напрямую регулирует экспрессию генов.

Широкое распространение мелатонина в организме человека отражает его важную биологическую роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора, координатора межклеточных взаимодействий, а также многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов.

Таким образом, выделяют два вида мелатонина:

- синтезируемый в эпифизе (80%) – важнейший элемент циркадианного цикла;
- экстрапинеальный (20%) – важнейший элемент локальных метаболических процессов.

В эпифизе мелатонин синтезируется согласно циркадианному ритму – только ночью, когда в темную фазу суток активизируются ферментативный путь передачи серотонина из светлых пинеалоцитов в темные и процесс превращения серотонина («дневного гормона») в мелатонин («ночной гормон»). Активность основного фермента N-ацетилтрансферазы возрастает в ночные часы в 10–100 раз, что указывает на его главенствующую роль в формировании ночного пика мелатонина (рис. 7).

Нейротрансмиссером, регулирующим повышение ночной активности биосинтеза мелатонина в эпифизе, является норадреналин, который усиленно вырабатывается окончаниями симпатических нервов в темное время суток и активизирует b-адренорецепторы пинеальной железы.

De novo синтезируемый мелатонин не накапливается в эпифизе, а выбрасыва-

НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СТАРЕНИЕ КОЖИ. ЧАСТЬ 1

ется в кровяное русло, а затем в ликвор. В крови гормон связывается с альбумином для транспортировки и предотвращения быстрого распада (период полураспада составляет около 40–45 минут). Попав к клеткам-мишеням, мелатонин освобождается от комплекса с альбумином и связывается со специфическими мембранными/ядерными рецепторами.

Особенностью продукции **мелатонина** эпифизом является выраженная **суточная цикличность** с пиком в ночное время. Концентрация мелатонина днем составляет 1–3 пг/мл. Максимум ночной секреции приходится на 0:00–3:00 часа ночи и составляет у взрослого человека 42–75 пг/мл. Ночной пик мелатонина зависит от возраста (рис. 8). В целом в ночное время в сыворотке крови человека концентрация мелатонина возрастает примерно в 30 раз.

Мелатонин эпифиза отвечает за циркадианную цикличность, обеспечивая тормозящую обратную связь центральным органам-пейсмейкерам (прежде всего СХЯ). Именно за счет этого ночью падает уровень глюкокортикоидов, находящихся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение и понижение концентрации кортизола у большинства людей обратно пропорционально суточному уровню мелатонина и достигает пика к 6:00–8:00 часам утра, когда синтез мелатонина в эпифизе прекращается (рис. 9).

Следует отметить, что в ЦНС мелатонин является важным нейротрансмиттером, обеспечивая как висцеральные эффекты, так и интегративные функции (поведение, память и обучение). Мелатонин считается водителем ритма многих желез внутренней секреции.

Именно мелатонин обеспечивает нисходящее распространение координирующего циркадианного сигнала периферическим органам. Молекулярные основы клеточного

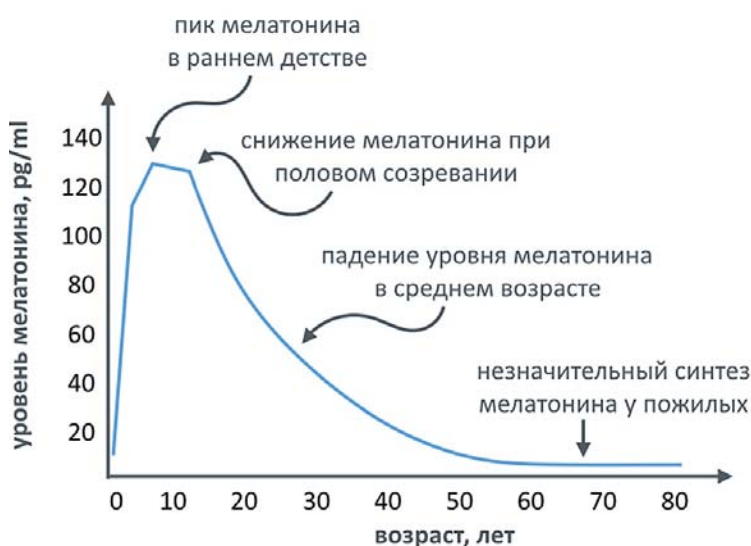
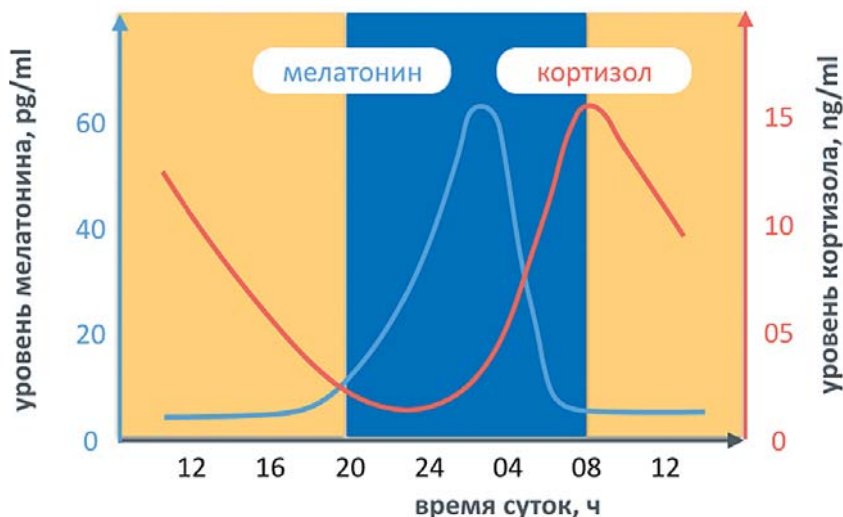


РИС. 8. Зависимость ночного содержания мелатонина в крови от возраста



* верно для суточного пика мелатонина и кортизола в крови

РИС. 9. Взаимосвязь суточных колебаний в крови мелатонина и кортизола

механизма циркадианного действия мелатонина базируются на его влиянии на различные фазы циркадианного цикла (рис. 10):

- мелатонин инактивирует де-ацетилазу SIRT1, что приводит к реактивации белка Bmal1 и перезапуску циркадианной динамики;
- мелатонин является лигандом ядерных ретиноидных рецепторов RZR/ROR, оказывающих влияние на активность гена Bmal1.

На индивидуальном клеточном уровне помимо важнейшего циркадианного синхронизирующего действия мелатонин характеризуется мощным антиоксидантным действием (возможно, именно поэтому синтез меланина не ограничивается только эпифизом и только ночным периодом), основанном:

- на собственных антиоксидантных свойствах (особенно против активных форм кислорода ROS и азота RNS),
- активизации мелатонинергической антиоксидантной системы.

Мелатонин обеспечивает стабилизацию мембран митохондрий и снижение интенсивности утекания свободных электронов. Основная направленность антиоксидантного действия мелатонина – в большей степени защита ДНК, в меньшей – протеинов и липидов. Мелатонин обеспечивает клетке защиту от стресс-индуцированного апоптоза.

Именно вовлечение мелатонина в регуляцию циркадианных циклов и многофакторное антиоксидантное действие являются факторами поддержания корректного клеточного цикла и основой противоопухолевого действия.

Уникальные свойства мелатонина определяют его физиологическую активность; он обладает противовоспалительным, противоаллергенным, седативным, антидепрессивным, противосудорожным, нейромодуляторным, гипотензивным, гипохолестеринемическим действием, а также повышает болевой порог, нормализует сон.

Выявлено угнетающее влияние на продукцию мелатонина электромагнитных полей, никотина, алкоголя, кофе, многих фармакологических средств (допамин, бензодиазепины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция). Но наиболее мощное подавляющее воздействие на синтез меланина оказывает свет (особенно в фазу высокого ночного синтеза мелатонина, что связано с особенностями ферментативных систем). Даже кратковременное ночное освещение с незначительной силой (<1 lux)

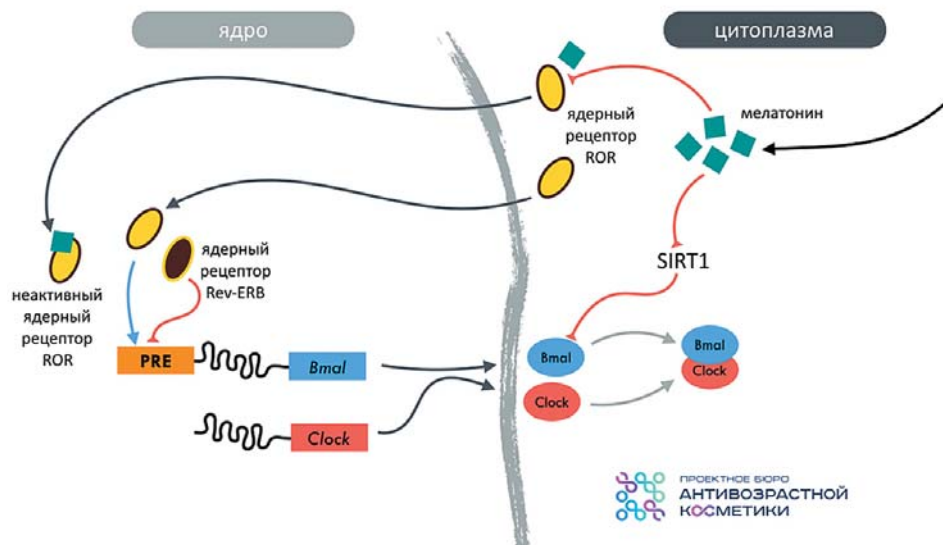


РИС. 10. Принципиальная схема мелатониновой регуляции циркадианного клеточного цикла

существенно подавляет процесс синтеза данного биогенного амина.

АППАРАТ ВОСПРИЯТИЯ И ПУТЬ ДОСТАВКИ ИНФОРМАЦИИ О ВНЕШНЕЙ ОСВЕЩЕННОСТИ К ЦЕНТРАЛЬНОМУ ВОДИТЕЛЮ РИТМА

Поскольку подавляющее большинство клеток человека потеряло способность самостоятельно воспринимать внешние световые сигналы, супрахиазмальное ядро гипоталаму – это то уникальное образование, которое сопрягает генетически детерминированный циркадианный ритм с реальным циклом внешнего освещения. А орган зрения – это система восприятия и доставки оптических сигналов в СХЯ.

Более 200 лет представление о рецепторном аппарате сетчатки глаза ограничивалось палочками и колбочками, содержащими фоточувствительные пигменты родопсин и йодопсин соответственно. В 1923 году было сделано предположение о том, что существует, а в 1991 году открыт новый, третий тип светочувствительных ганглионарных клеток, способных реагировать непосредственно и только на свет – ipRGC (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells).

ipRGC содержат особый светочувствительный пигмент меланопсин (открыт в 1998 году), отличающийся от других фоточувствительных пигментов глаза. Эти клетки напрямую возбуждаются при воздействии света (даже при поражении классических фоторецепторов глаза – палочек и колбочек). Сигнал от этих клеток по рети-

кулогипоталамическому тракту доставляется в несколько ядер гипоталамуса, т.ч. к основному водителю циркадианного ритма СХЯ (доказано в 2002 году). Такой сигнал обеспечивает и рефлекторное сужение зрачка при освещении глаза.

Пик абсорбции видимого спектра меланопсином приходится на 480 nm (голубой свет). Именно поэтому голубой свет сильнее всего угнетает синтез мелатонина в эпифизе и является наиболее опасным спектром ночного освещения (ни инфракрасный, ни красный свет на мелатонинообразующую функцию эпифиза практически не влияет; под воздействием желтого света она, хоть и слабо, но все же меняется; зеленый свет вызывает заметное уменьшение продукции мелатонина).

В отличие от родопсина и йодопсина восстановление меланопсина происходит очень быстро – при поглощении фотона любой другой длины волны, кроме 480 nm.

Клетки сетчатки оснащены таким же молекулярным механизмом собственной автономной циркадианной регуляции, как и другие клетки. Это предопределяет различия в функционировании клеток ipRGC в разное время суток, а также адаптацию колбочек днем, а палочек – ночью. Интересно, что в клетках сетчатки синтезируется собственный мелатонин, что основано на уникальных защитных свойствах этого вещества.

Доставка светового сигнала в СХЯ приводит к активизации Per1/2, что необходимо для синхронизации центрального управляющего сигнала с целью последующего нисходящего оркестрирования активности периферических клеток/тканей, функционирующих в собственном циркадианном >

НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СТАРЕНИЕ КОЖИ. ЧАСТЬ 1

ритме. Для корректной работы СХЯ крайне необходима высокая контрастность освещения (ярко днем/темно ночью).

Искусственное освещение

Эволюция жизни на Земле, сопровождаемая регулярной сменой суток/сезонов, происходила в условиях естественной солнечной освещенности, характеризующейся:

- высокой контрастностью (выраженная интенсивность днем при полной темноте ночью);
- четкими временными суточными промежутками светлого и темного периодов;
- однозначным спектром видимого света, равного солнечному.

История искусственного освещения от *Australopithecus* (1,4 млн лет назад) до конца XIX века – это история источников света с низкой интенсивностью, низкой цветовой температурой и с незначительным эффектом на циркадианную систему человека. Все изменилось в XIX веке с открытием свечения раскаленных тел и более поздним появлением ламп накаливания.

В настоящее время в связи с ростом эффективности производства электроэнергии и удешевлением ее транспортировки искусственное электрическое освещение широко распространено во многих странах. Как следствие, наши дома и рабочие места отлично освещены, и мы практически не имеем ночей с абсолютной темнотой, что особенно явно заметно в высокоурбанизированных районах земного шара. С начала 1960-х большим спросом стали пользоваться газоразрядные лампы с доминированием голубого спектра видимого света. В настоящее время большое распространение получили светодиодные лампы, где тоже преобладает голубой спектр.

Таким образом, световые условия жизни человека изменились, а именно:

- все больше дневного времени человек проводит внутри помещения, где интенсивность освещения значительно ниже, чем на улице (500 lux против 2 000–100 000 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 – всё это имеет негативные последствия для человека, которые еще только предстоит оценить в полной мере. 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 проопухольный эффект. К тому же падение уровня мелатонина ночью ведет к такому последствию, как рост окислительного стресса ночью, к чему наш организм совершенно не приспособлен.

О негативных последствиях искаженного режима освещения свидетельствуют многочисленные наблюдения, такие как:

- физиологические изменения у жителей полярных регионов;
- внесение рабочих посменной работы в группу «вероятного развития раковых заболеваний» (по данным Международного агентства по изучению рака);

- синдром смены часового пояса (jetlag);
- синдром выходного дня (social jetlag);
- состояние пациентов в отделениях интенсивной терапии с круглосуточным освещением.

Исследователи отмечают, что дети стали спать в среднем на 1,2 часа в сутки меньше, чем в прошлом веке, что искажает световое воздействие на СХЯ.

Вечернее освещение в домах приводит к задержке выработки мелатонина и снижению его ночного пика. Это же относится и к экранам смартфонов и компьютеров (с высокой долей голубого спектра). Потребность в снижении доли голубого спектра в ночном освещении основана не только на выраженном антимелатониновом эффекте: голубой спектр близок по своим негативным свойствам к УФ-лучам, проникая в клетки (кожи и глаз, прежде всего) и провоцируя окислительный стресс.

Отмечено, что для стабильной циркадианной динамики важно не только сохранять интенсивность освещения днем и полную темноту ночью. Важны и промежуточные периоды суток: утренний свет, богатый голубыми оттенками, помогает быстро «выключить» синтез мелатонина, перейти на кортизол, а вечерний закат и сумерки – это важнейшие элементы постепенной активизации системы синтеза мелатонина (сегодня вечерний свет – важная составляющая лечения десинхронозов и нарушения сна). Показано, что искусственный свет тоже участвует в циркадианной динамике, но амплитуда экспрессии циркадианных генов значительно снижена, а фазы цикла искажены.

Еще более сложная структура циркадианных расстройств у пожилых. Но и в этом случае весомая роль принадлежит фоторецепторному аппарату. У пожилых (показано для возраста 80 лет) по сравнению с 10-летними на 90% снижено светопропускание

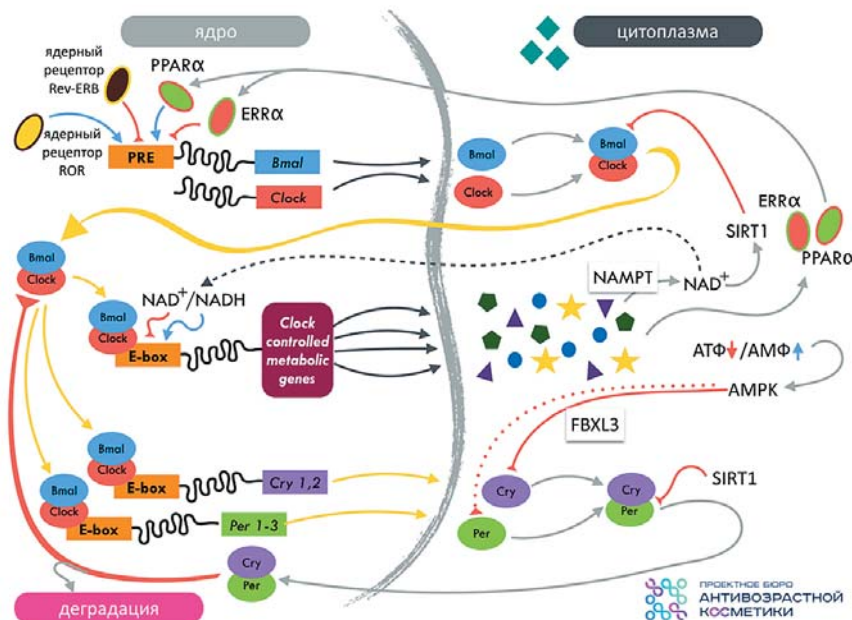


РИС. 11. Принципиальная схема взаимного влияния циркадианной молекулярной машины и метаболических процессов в клетке

хрусталика и стекловидного тела, что есть одна из причин нарушения циркадианного ритма. Кроме того, пожилые люди, ведя менее активный образ жизни, получают только 1/3–2/3 от дневного светового потока, получаемого молодыми.

ЦИРКАДИАНЫЙ РИТМ И КЛЕТочный МЕТАБОЛИЗМ

Жизнедеятельность клетки – это непрерывный процесс, к тому же синхронизированный с окружающими условиями как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Метаболический статус клетки есть отражение (в том числе) воздействия внешних факторов.

Для клетки крайне важно, что управляющие циркадианнные ритмы центрального геноза будут сопряжены с собственными метаболическими процессами. Не случайно, что наиболее мощным водителем ритма, *Zeitgeber*, для периферических тканей является цикл поступления питательных веществ (и связанный с ним цикл энергетического обмена).

Показано, что режимом питания можно совершенно рассинхронизировать ритм периферических тканей/органов с ритмом центрального водителя СХЯ. Поэтому строгий режим приема пищи – не пустой звук. Кроме того, отмечено, что выход из состояний циркадианнных дисфункций (*jetlag*, бессонница) может быть облегчен тем, что мы едим и когда мы едим. Голодание в ранний период активности (утром после просыпания) является фактором риска ожирения именно из-за рассогласования циркадианной и метаболической динамики. А богатая углеводами пища на ночь резко снижает ночной пик синтеза мелатонина.

Исследователи отмечают четкое взаимное влияние (по сути, проникновение) циркадианнных и метаболических процессов

в клетке. Таким образом, смысл фразы «мы есть то, что мы едим» приобретает современный и более глубокий смысл.

Молекулярные основы взаимодействия циркадианнных и метаболических влияний

Как показано выше, функционирование транскрипционно-трансляционного циркадианного молекулярного механизма в клетке обеспечивает циклическую активизацию широкого спектра генов ССГ. Значительную их часть составляют *метаболические* гены, определяющие функциональную активность клетки/ткани в зависимости от времени суток. Их набор является тканеспецифичным. Так, на мышах показано, что из 337 генов, активных в циркадианном ритме в СХЯ, и 335 – в печени, общими являются только 28; аналогично для печени и сердечной мышцы – общие только 37.

Таким образом, через гены ССГ осуществляется прямое влияние циркадианного ритма на жизнедеятельность клетки/ткани.

Но и метаболический результат экспрессии этих генов ССГ обеспечивает обратную связь циркадианной молекулярной машины, способствуя тонкой подстройке обоих процессов в каждой клетке. Смысл такого циркадианного и метаболического взаимодействия – развести по времени антагонистические процессы.

Важными молекулярными факторами сопряжения метаболического статуса клетки и циркадианного ритма являются (рис. 11):

- фермент **NAMPT** – ключевой фактор синтеза никотинамид-мононуклеотида **NAM** из никотинамида. Активность фермента носит циркадианнный характер;
- киназа **AMPK** – чувствительна к содержанию энергетических запасов в клетке, индикатором которого является рост содержания АМФ по отношению к АТФ;

- ядерный рецептор **PPARα** (peroxisome proliferator-activated receptors) – фактор липидного обмена в клетках, обеспечивает позитивную обратную связь с циркадианнным циклом, активизируя транскрипцию гена *Bmal1*;

- ядерный рецептор **ERRα** (estrogen-related receptor) – вовлечен в клеточной энергетический обмен и обеспечивает негативную обратную связь, инактивируя ген *Bmal1*;

- ядерный фактор **Rev-ERB** – отвечает за транскрипцию белков синтеза липидов и биогенеза холестерина. Его активность носит циркадианнный характер, при этом он оказывает негативную обратную связь, снижая транскрипцию *Bmal1*.

Активность фермента **NAMPT** сама по себе уже носит циркадианнный характер (соответствующий ген входит в состав генов ССГ). Фермент обеспечивает сохранение в клетке важнейшего медиатора энергетического и пластического обмена – *никотинамид динуклеотида* **NAD⁺/NADH** (а также его фосфатированной формы **NADP⁺/NADPH**). В процессе активной жизнедеятельности в клетке нарастает содержание окисленной формы никотинамид динуклеотида **NAD⁺**, что изменяет редокс-потенциал и нарушает связывание димера *Bmal1/Clock* с соответствующим участком ДНК. Таким образом, блокируется запуск циркадианного ритма (или цикл растягивается).

Кроме того, **NAD⁺** как фактор активной (окислительной) фазы жизнедеятельности клетки является кофактором де-ацетилазы **SIRT1**. Рост активности **SIRT1** при накоплении в клетке **NAD⁺** обеспечивает регуляцию циркадианного ритма за счет:

- инактивации (деацетилирования) белка *Bmal1* – негативная обратная связь с циркадианнным циклом;
- деградации (деацетилирования) белка *Per* – позитивная обратная связь с циркадианнным циклом.

Здесь следует напомнить о том, что **SIRT1** является еще и теми «входными воротами», через которые свое влияние на периферический циркадианнный цикл оказывает мелатонин как медиатор центрального водителя ритма – в ночной период мелатонин блокирует **SIRT1**, поддерживая циркадианнный ритм через активизацию *Bmal1*. ▷

НАУКА ДЛЯ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СТАРЕНИЕ КОЖИ. ЧАСТЬ 1

Важно, что SIRT1 отвечает за транскрипцию ключевых генов циркадианной машины – *Bmal1*, *Cry*, *Per*, *ROR*. Уровень SIRT1 значительно вырастает в клетке при голодании, что свидетельствует о выраженном циркадианном синхронизирующем действии этого процесса (голодание клеток применяется при циркадианных исследованиях *in vitro*).

NAD⁺-зависимый SIRT1, сам по себе являющийся важным фактором обмена углеводов и липидов, регуляции анаболического фактора TOR и аутофагии, контроля биогенеза митохондрий, репарирования ДНК, апоптоза и воспаления, – это важнейший элемент прямого сопряжения циркадианного и метаболического ритмов в клетке. Факты свидетельствуют о ключевой контролирующей роли SIRT1 в циркадианной динамике в качестве сенсора метаболических процессов.

Следующим важным фактором внутриклеточного сопряжения циркадианной и метаболической динамики является киназа **AMPK**, чувствительная к росту в клетке содержания аденозинмонофосфата АМФ как следствия снижения запасов АТФ при активной жизнедеятельности клетки. Данный фермент вовлечен в широкий спектр реакций энергетического и пластического обмена, включая белковый, углеводный и липидный. Истощение запасов АТФ и, соответственно, накопление АМФ приводит к активизации AMPK, а затем – к деструкции (путем фосфорилирования) белка *Cry* (и косвенно – *Per*), что растормаживает *Bmal1/Clock*. Кроме того, восстановление запасов АТФ в клетке (как результат прямой деятельности фермента AMPK) сдвигает баланс в сторону восстановленных форм никотинамид динуклеотидов (NADH, NADPH), что само по себе создает благоприятный

редокс-потенциал для связывания димера *Bmal1/Clock* с соответствующим участком ДНК. Это также реактивирует циркадианный цикл в клетке.

Таким образом, чувствительность и взаимное проникновение/регуляция циркадианного и метаболического ритмов (включая ритм поступления питательных веществ) в клетке – важный механизм энергетического баланса в ткани и основа полноценного выполнения ею своих функций. Метаболические процессы приводят к горизонтальной синхронизации периферических ритмов в дополнение к управляющим ритмам центрального (вертикального) генеза – одни ткани способствуют нормализации цикла в других (самобалансирующаяся система).

Поражение циркадианных генов ведет к таким последствиям (прямым и опосредованным), как многоплановые расстройства метаболизма, отмечаемые продолжительное время и имеющие свойство закрепляться. И, наоборот, сбой метаболизма (начиная с клеточного уровня) всегда оказывает дестабилизирующее действие на работу циркадианного механизма. Метаболические сбои на уровне органов и систем органов способны нарушать работу центрального водителя ритма СХЯ.

Вероятно, тотальные микрометаболические нарушения во всем организме при нарушении циркадианного ритма являются основной ускоренной его старения.

Отдельно стоит обратить внимание на влияние пищевых ингредиентов. Помимо метаболического (опосредованного) воздействия на циркадианный ритм они могут оказывать и прямое влияние. Макро- и микронутриенты могут быть водителями ритма *Zeitgeber*, вторгаясь или восстанавливая циркадианную динамику периферических органов.

Так, уровень холестерина, неэстерифицированных жирных кислот в крови влияет на активность генов циркадианной динамики *Per1*, *Per2*. Рост содержания глюкозы в крови запускает в клетках процессы, ассоциированные с ростом содержания NADH и NADPH, что, как показано выше, усиливает связь *Bmal1/Clock* с ДНК и разблокирует/перезапускает циркадианную молекулярную машину в клетке (вообще обмен глюкозы крайне циркадианен, и многие ферменты обмена глюкозы подвержены циркадианной регуляции).

Циркадианные ритмы свойственны колебаниям витаминов в организме. Пик жирорастворимых витаминов А, D, Е, К в сыворотке крови приходится на 15–16 часов (второй пик – в ночное время). Водорастворимые витамины тоже подвержены циркадианной динамике.

Привлекают внимание и некоторые микронутриенты. *Ресвератрол* воздействует напрямую через SIRT1, увеличивая его содержание и способствуя ритмичной и выраженной циркадной динамике (на животных показано прямое влияние ресвератрола на восстановление циркадианной динамики и купирование последствий искусственного десинхроноза). Ввиду того, что ресвератрол практически не усваивается кожей, для косметологии интересны другие вещества, связанные с активизацией SIRT1, – промоторы аутофагии. Как микронутриенты интересны *проантоцианидины* (их содержание высоко в виноградных косточках). Они способствуют экспрессии генов циркадианного механизма. Низкомолекулярным *полиамином* приписывают способность восстанавливать нормальную периодичность циркадианного цикла за счет улучшения димеризации *Cry/Per*, что особенно важно для стареющих организмов. **LNE**