

УДК 616.83/.85:616.89

https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33

ПРОБЛЕМЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ И КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

©**Волобуев А. Н.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, канд. мед. наук, НИИ «Нейронаук» Самарского государственного медицинского университета, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

©**Маслова О. А.**, ORCID: 0000-0003-0406-4100, SPIN-код: 7918-0233, канд. социол. наук, НИИ «Нейронаук» Самарского государственного медицинского университета, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, neurosociologylab@gmail.com

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

©**Романов Д. В.**, SPIN-код: 2764-9214, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, romanovdit@mail.ru

NUCLEAR MEDICINE PROBLEMS AND COGNITIVE REHABILITATION

©**Volobuev A.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414, Ph.D., Research Institute of Neuroscience of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

©**Maslova O.**, ORCID: 0000-0003-0406-4100, SPIN-code: 7918-0233, Ph.D., Research Institute of Neuroscience of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Samara, Russia, neurosociologylab@gmail.com

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

©**Romanov D.**, SPIN-code: 2764-9214, Ph.D., Samara State Medical University, Samara, Russia romanovdit@mail.ru

Абстракт. Структурно-функциональное и когнитивное развитие нового мозга Homo sapiens потребует количественного и качественного обеспечения технологий и инструментов в «адресной» доставке к нейрокоммуникативным «винчестерам» памяти наноматериалов биоэлементологии и нутрициологии мозга, фармакологии и радиобиологии. В исследованиях Романчук Н.П. показано, что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины. Нейрогенетика, комбинированные и гибридные нейросетевые технологии нейровизуализации, 5P Medicine and 5G technology, нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности на биоплатформе здоровой микробиоты обеспечат синхронизацию работы «висцерального и когнитивного мозга» в стратегических мероприятиях когнитивной реабилитации. Авторская программа

«БАЯМ-365/22/77» позволит работе квалифицированного *разума*, созданию и совершенствованию не только когнитивного потенциала *мозга*, но и управлению когнитивной реабилитацией при болезни Альцгеймера.

Abstract. The structural-functional and cognitive development of the new Homo sapiens brain will require quantitative and qualitative provision of technologies and tools in «targeted» delivery to neurocommunicative «hard drives» of memory of nanomaterials of bioelementology and nutritiology of the brain, pharmacology and radiobiology. In studies, Romanchuk N.P. has shown that for new neurogenesis and neuroplasticity, for managing human neuroplasticity and biological age, for modern neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive impairment and cognitive disorders, sufficient functional and energy nutrition of the brain is necessary using modern neurotechnologies of nuclear medicine. Neurogenetics, Combined and Hybrid Neural Network Neuroimaging Technologies, 5P Medicine and 5G technology, nanoradioprotectants with maximization of drug efficacy on a healthy microbiota bioplatfrom will ensure that «visceral and cognitive brain» work is synchronized in strategic cognitive rehabilitation activities. The author's program «ADNM-365/22/77» will allow the work of a qualified MIND, the creation and improvement of not only the cognitive potential of the BRAIN, but also the management of cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease.

Ключевые слова: биоэлементология и нутрициология мозга, «висцеральный и когнитивный мозг», иммунный гомеостаз, микробиота кишечника, микробиом, нанорадиопротекторы, нейрогенетика, новая ядерная медицина, когнитивная реабилитация, болезнь Альцгеймера.

Keywords: bioelementology and brain nutritionology, «visceral and cognitive brain», immune homeostasis, gut microbiota, microbiome, nanoradioprotectors, neurogenetics, new nuclear medicine, cognitive rehabilitation, Alzheimer's disease.

Целью настоящего исследования, является внедрение достижений нейрогенетики, комбинированных и гибридных нейросетевых технологий нейровизуализации, 5P Medicine and 5G technology, нанорадиопротекторов с максимизацией лекарственной эффективности на биолатформе здоровой микробиоты, для синхронизации работы «висцерального и когнитивного мозга» в стратегических мероприятиях когнитивной реабилитации.

Кратковременная память возникает за счет так называемого усиления функции синаптических связей. Установлено, что отдельная циклическая нейронная цепь (ЦНЦ) неокортекса, состоит из трех нейронов. Электроимпульсный информационный путь из гиппокампа через энторинальную кору в ЦНЦ новой коры. Переход из энторинальной коры в новую кору содержит структуры, активизирующие кратковременную или долговременную память в ЦНЦ. Активирующий память путь исходит из гиппокампа через нейроны энторинальной коры в ЦНЦ новой коры. Для активизации памяти вследствие периодической подачи импульсов (потенциалов действия) по пути, активирующему память, служит нейрон энторинальной коры, который выделяет нейромедиатор серотонин в синаптическую щель. Серотонин, связываясь с метаболитными рецепторами синаптического окончания нейрона, запускает синтез из аденозинтрифосфата (АТФ) в синапсе этого нейрона циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Циклический АМФ вызывает активацию протеинкиназы А, что ведет к усиленному выделению в синаптическую щель нейромедиатора глутамата. Такое

усиленное выделение нейромедиатора может продолжаться несколько минут, обеспечивая кратковременную память на импульсы из гиппокампа. Переход кратковременной памяти в долговременную память, которая может сохраняться очень долго, часто в течение всей жизни, связан с отрачиванием дополнительных синаптических окончаний у нейрона [1].

Молекулярный механизм появления дополнительной синаптической связи довольно сложен. В синапсе при подаче на него серотонина от синапса нейрона происходит не только активация протеинкиназы А, но и MAP-киназы. Обе эти киназы поступают к ядру нейрона, взаимодействуя с регуляторными белками CREB-1 и CREB-2 (cyclic AMP response element-binding protein – белок, связывающий элемент, реагиру- активируется протеинкиназой А, а белок CREB-2 инактивируется MAP-киназой. Регуляторные белки CREB-1 активируют экспрессию генов, а CREB-2 – подавляют экспрессию генов. Гены, кодирующие CREB-2, задают довольно высокий порог для преобразования кратковременной памяти в долговременную. Именно поэтому мы долго помним только некоторые события, большинство событий забываются. Для возникновения новых синаптических связей требуется не только включение одних генов, но и выключение других генов. Активация генов создает условия для наработки белкового материала для возникновения рядом с синаптической связью нейрона дополнительной синаптической связи [1].

У одного нейрона может быть примерно 1300 синаптических связей, соединяющих его примерно с 25 клетками-мишенями, например, другими нейронами. Необходимость отрачивать дополнительные синапсы около каждой синаптической связи этого нейрона отсутствует. Только на некоторые синапсы идет воздействие для активации долговременной памяти. При активации генов в ядре синтезируется молекула иРНК, на базе которой могут образовываться новые белки. Молекулы иРНК поступают из ядра во все синапсы нейрона. В синапсах присутствует белок СРЕВ, который активируется серотонином от нейрона. Белок СРЕВ является прионом. Прион может сворачивать свою пептидную цепь двояко, образуя 2 функционально различные формы: доминантную и рецессивную. Обычно белок СРЕВ находится в рецессивной форме. Под действием серотонина белок СРЕВ переходит из рецессивной формы в доминантную, которая активирует иРНК. На базе активной иРНК в синапсе нейрона синтезируются белки, необходимые для отрастания дополнительных синапсов. В других синапсах, на которые не воздействовал серотонин, превращения белка СРЕВ в доминантную форму не происходит, иРНК остается в неактивном состоянии, поэтому около этих синапсов не возникает дополнительных синаптических связей [1].

Доминантная форма белка СРЕВ способна к самоподдерживанию. Это позволяет объяснить, как долговременная память может неограниченно долго поддерживаться в синапсах, несмотря на постоянный распад и обновление белков. Белки СРЕВ могут сохраняться в синапсах неограниченно долго, поддерживая новообразованные синаптические окончания и обеспечивая хранение памяти. Данная функция белка СРЕВ является физиологически полезной [1].

На основе рассмотренного молекулярного механизма памяти исследованы [1] процессы забывания какого-либо понятия/слова. Зачастую мы мучительно пытаемся его вспомнить, но ничего не получается. Однако оно неожиданно всплывает в памяти через какое-то время. В чем же суть этих процессов? Допустим некоторое понятие/слово хранится в ячейке памяти – ЦНЦ. Использование этого понятия в процессе размышления или разговора происходит в результате возбуждения данной ЦНЦ. Возбуждение ЦНЦ определяется обращением мозга к «адресу» в гиппокампе, который соответствует данной ЦНЦ и кодирует ее. Гиппокамп через энторинальную кору посылает сигнал на возбуждение ЦНЦ. Этот сигнал гиппокампа

ощущается нами как необходимость вспомнить определенное понятие/слово. Однако возможна ситуация, когда синаптическая связь терминали нейрона, который формирует (совместно с другими нейронами) ЦНЦ, расстыковывается. В этом случае, несмотря на сигнал с гиппокампа, ЦНЦ не возбуждается, и мы не можем вспомнить слово/понятие. Чаще это происходит с кратковременной памятью, при формировании которой у синапсов нет дублирующих синаптических связей. При этом гиппокамп обычно предоставляет мозгу другой «адрес», связанный с долговременной памятью и ведущий к ЦНЦ, в которой хранится, например, аналог данного понятия, синоним слова. Однако это создает дискомфорт в нашей когнитивной деятельности. Мы все равно стараемся вспомнить нужное слово, так как оно нам кажется более подходящим, ценным, хотя часто это не соответствует действительности. Через какое-то время, обычно после ночного отдыха, мы вспоминаем нужное понятие/слово. Это связано с тем, что синаптическая связь восстановилась [1].

Основная практическая рекомендация при забывании понятия/слова – не пытаться его вспомнить сразу. За редким исключением ничего не получится, так как синаптическая связь сразу не восстановится. Лучше всего, если кто-нибудь или что-нибудь поможет вам вспомнить слово/понятие, подскажет его. В данном случае прежний «адрес» в гиппокампе получит другая ЦНЦ, не поврежденная разрывом синаптической связи, где обосновывается подсказанное понятие. Возникает вопрос: чем доброкачественная старческая забывчивость отличается от деменции? Как при этих явлениях происходит вспоминание? Вспоминание имеет ту же генетико-молекулярную природу, аналогичную появлению дополнительных синаптических связей, рассмотренному ранее. При доброкачественной старческой забывчивости восстановление синаптической связи после ее разрыва происходит относительно быстро. Генетико-молекулярные механизмы, необходимые для такого восстановления, не повреждены [1].

Восстановление синаптических связей происходит относительно без проблем. При деменции нарушаются генетико-молекулярные механизмы восстановления синаптических связей. Данные нарушения разнообразны и имеют различные причины, такие как снижение концентрации регуляторного белка CREB-1, что приводит к отсутствию активации экспрессии генов, или отсутствие активации иРНК, что ведет к недостаточному синтезу необходимого биоматериала для восстановления синаптической связи и т.д. Поэтому потеря памяти носит длительный и зачастую устойчивый характер. Разрыв синаптической связи не является катастрофическим для когнитивной деятельности человека. Значительно более опасна ситуация, когда человек не может вспомнить сюжет какого-либо события своей биографии, жизни (свадьба, учеба, служба в армии и т.д.), особенно если это событие произошло недавно. В этом случае велика вероятность гибели нейрона или совокупности нейронов в ЦНЦ. Данная симптоматика может быть следствием начала развития болезни Альцгеймера [1].

Обычно со временем, по мере восстановления синаптических связей в гиппокампе и, следовательно, восстановления его связи с ЦНЦ новой коры, ситуация с памятью улучшается [1].

Новая эпигенетика *Homo 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 [2].

Тераностика охватывает два мира, внедряя концепцию персонализированного и целенаправленного лечения в современную клиническую рутину. 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 [3].

Модификации метаболической экспрессии генов включают краткосрочное метилирование гистонов, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и более долгосрочный сайленсинг ДНК как результат метилирования ДНК. Современная эпигенетическая защита *Homo sapiens* brain позволяет с помощью генетических и эпигенетических программ старения управлять здоровым долголетием, посредством мультимодальных инструментов [2, 3].

Рассмотрены способы [4] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболизма и сбалансированного функционального питания, с целью клинического применения комбинированных активных методов повышения качества функционирования головного мозга человека. Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т.д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей [4].

Исследования Н.П. Романчук [5], 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 [5]. Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности [5]. «Нейроинтерфейсный камень» самооценки *Homo sapiens* для самоактуализации и самореализации личности — это, самооткрытие, саморазвитие, самообладание, самореализация.

Депрессия - это разрушительный синдром, с аллостатической перегрузкой и транзиторной дисрегуляцией функций неврологического, метаболического и иммунологического статуса, а также перепрограммированием в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Депрессия вызывает патологические изменения в секреции и моторике пищеварительной системы, а сбой в работе двунаправленных кишечно-мозговых связей модифицируют микробиоту кишечника. Хроническая депрессия дестабилизирует работу «когнитивного и висцерального мозга» [5].

Механизм памяти головного мозга представляет собой сеть циклических нейронных цепей (ЦНЦ), охватывающую весь мозг. Команда на активацию отдельных ЦНЦ исходит из гиппокампов, где содержатся адреса всех ЦНЦ [6]. Для выключения из активированного состояния гиппокамп дает соответствующую команду в ЦНЦ. Это приводит к выбросу ГАМК в синаптическую щель и подавлению активности ЦНЦ [6]. При дефиците ГАМК в головном мозге многие ЦНЦ выключаются из механизма памяти, что вызывает когнитивную

дисфункцию, часто проявляющуюся в виде симптомов болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа [6].

Формирование у человека в указанные периоды интеллектуальных способностей сопряжено с максимальной скоростью образования синаптических связей между нейронами головного мозга, что требует большого объема различной информации. При недостаточном ее потоке ребенок испытывает «информационный голод», вызывающий у него состояние дискомфорта [7].

Однако очень важны стохастические связи. Они возникают в виде случайных контактов различных ЦНЦ часто находящихся далеко друг от друга. Обычно эти контакты бессмысленны, но иногда они могут привести к какому-либо озарению, открытию. По-видимому, в этом суть того, что человек называет интуицией особенно в творческой деятельности. Именно стохастические связи ЦНЦ обеспечивают научно-технический прогресс человечества, что предопределяет их особую важность [8].

Реальное внешнее воздействие вызывает в головном мозге возбуждение одновременно множества ЦНЦ, которое характерно для стохастического режима работы мозга, его творческой деятельности. Возбуждение совокупности ЦНЦ в период между сном и бодрствованием (во время пробуждения) создает в головном мозге сюжет, возникающий при пробуждении. Реальное время, необходимое для создания такого сюжета, соответствует времени возбуждения всей совокупности ЦНЦ, т.е. несколько миллисекунд [9].

Исследовано [9], что уменьшение времени сна в старших возрастных группах, снижение выработки мелатонина, нарушение режима сон–бодрствование, инсомния, могут способствовать развитию дементных явлений. Направление потоков информации извне в кору головного мозга при бодрствовании и во сне во многом определяется функционированием энторинальной коры головного мозга. Мозг не проживает сновидения в реальном времени, а создает сюжет сновидения, используя информацию, содержащуюся в ЦНЦ, что занимает всего несколько миллисекунд.

Головной мозг огражден от внешнего влияния функциональным разрывом связи между новой корой и гиппокампом за счет энторинальной коры [10]. Мозг работает неосознанно и внешняя информация в него поступать не может вследствие отсутствия информации о локализации свободных ячеек памяти, которая находится в гиппокампе.

Продолжаются исследования актуализированной современной проблемы циркадианных нейрокоммуникаций «мозга и сердца» в период электромагнитной и информационной нагрузки/перегрузки, влияния новой генетики и эпигенетики, изменения гемостаза и гомеостаза, формирование нового иммунитета и микробиоты, во взаимосвязи с современным нейробытом и нейромаркетингом, с 5П Медициной и 5G технологиями нейрокоммуникаций [10].

Стратегический аспект, циркадные ритмы важны для сердечно-сосудистой физиологии и патофизиологии. Ведущим фронтиром для исследований циркадной биологии является трансляционное применение в клинической медицине, и особенно в сердечно-сосудистом здоровье и болезнях. Интересно, что недавние клинические и экспериментальные исследования выявили глубокие различия в сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин и женщин. Учет пола и/или гендера повышает эффективность исследований и может принести пользу результатам инноваций в области здравоохранения для мужчин и женщин. Более того, учет биологического пола является важным фактором для перевода циркадной биологии в клиническую кардиологию [11].

Внедрение результатов исследования Романчук Н.П. [11, 12], позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианские ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианские очки, функциональное питание и физическая активность [12].

Нейросоциальное «Золотое сечение» новой ЛИЧНОСТИ сформировано на современных нейроториях нарушений мышления и памяти, и основано на гетерогенной и полиморфной природе нового когнитивного расстройства. Достижения в XXI веке биофизики, нейрофизиологии и нейрогенетики, позволило осуществить многомерный подход к исследованиям в разных областях современной нейронауки, где каждая из теорий вносит свой уникальный вклад в решение проблем нового мышления и нарушения памяти. За новый нейрогеномный семилетний период сформировалась новая личность функционирующая на трех платформах: первая – искусственный интеллект и информационная перегрузка, вторая – хронический стресс и депрессии, третья – самоактуализация индивидуальной религиозности. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность. Новая личность XXI века формируется и нейрофункционирует под системным генетическим и эпигенетическим взаимодействием: редактирования генома, биочипирования, тотальной нейронавигации 5G технологий [13].

Информационная новая личность - это способность управлять информационными потоками. Хронический стресс и депрессии вызывают продолжительную активацию адаптационных реакций организма, приводят к развитию психических, невротических расстройств и соматических заболеваний, снижают целевые показатели работоспособности, а главное – уменьшают когнитивный мозг и увеличивают когнитивный дефицит, при этом страдают все стороны когнитивной деятельности и парадигмы интеллекта. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность [14].

Нейровизуализация для нейроэкономики и принятия решений – the Secret стратегического многофункционального нейроуправления когнитивным мозгом Homo sapiens XXI века - используя нейробиологические, нейрофизиологические и нейросоциальные технологии (методы, инструменты) влияния на принятие экономического решения. Системное нейрокогнитивное и нейроэкономическое принятие решений становится одной из величайших проблем качественной жизни Homo sapiens в XXI веке. Исследован процесс принятия решений человеком на нейрокогнитивном, нейросоциальном и нейроэкономическом уровнях [15].

Brain Homo sapiens работая в режиме гениальности (таланта, креативности) требует создания и поддержание современных нейрокоммуникаций между новой корой и гиппокампом (библиотекой памяти, винчестером памяти), формированием новых структурно-функциональных нейрокоммуникаций в Brain Homo sapiens которые происходят непрерывно на протяжении всей жизнедеятельности от рождения до сверхдолголетия, и имеют творческие преимущества в эпоху современного нейробыта и нейромаркетинга [15].

Ведущие Центры нейроэкономических исследований разрабатывают нейробиологические технологии для понимания того, как люди принимают решения.

Например, гормон окситоцин связывает нас с другими людьми и заставляет работать, чтобы помочь им. Окситоцин также является частью мозгового контура, который заставляет нас погружаться в истории и переживания, вспоминать информацию в них и убеждать нас предпринимать действия [15].

Не возможность самоактуализации современным *Homo sapiens* ведет к депрессивным расстройствам. Депрессивные расстройства имеют огромную медицинскую и социальную значимость. Депрессия является серьезным осложнением цереброваскулярной патологии, в значительной степени ухудшающим прогноз и течение основного заболевания. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита. При развитии депрессивных расстройств также отмечается синдром гиперкоагуляции. Гиперкортизолемиа является фактором риска прогрессирования атеросклеротического поражения. Повышение содержания катехоламинов приводит к активации тромбоцитарного звена гемостаза, повышению фактора VIII и фактора Виллибранда, снижению фибринолитической активности. Важно отметить, что на фоне терапии антидепрессантами отмечается нормализация реологических свойств крови [16]. Присоединение депрессии к сосудистому поражению головного мозга неизбежно приводит к углублению когнитивных расстройств. В большинстве случаев отмечаются замедление скорости психомоторных реакций, трудности концентрации внимания, нарушения памяти. У больных с постинсультной депрессией в наибольшей степени страдают спонтанная активность, программирование и контроль за выполнением заданий, нейродинамические характеристики.

Тяжесть когнитивных нарушений во многом зависит от тяжести депрессивного расстройства, возраста больного и сопутствующей церебральной патологии [17].

Исследование [18], «Ранняя диагностика когнитивных нарушений» посвящено актуальной задаче современной медицины – раннему распознаванию когнитивных нарушений. Рассматриваются подходы к диагностике, обсуждаются вопросы патогенеза и систематики когнитивных нарушений, психометрические и патопсихологические методики оценки когнитивных расстройств, подходы к комплексному психофармакологическому лечению и профилактике когнитивных расстройств. Результаты ориентируют врача на использование мультидисциплинарного подхода к пониманию проблемы нейродегенераций и формированию научно-обоснованных алгоритмов ведения таких пациентов [18].

Современная проблема нейродегенерации имеет нейрофизиологическую, биофизическую, геронтологическую, гериатрическую и стратегическую практическую направленность, поскольку констатация причины заболевания обуславливает выбор адекватного лечения [18].

Проблемы ядерной медицины

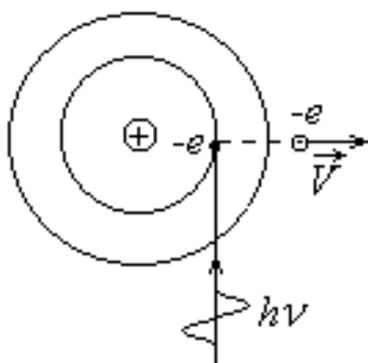
Структурируем некоторые проблемы ядерной медицины, рассматриваемые в данном исследовании:

1. Ядерная медицина – раздел радиобиологии:
 - 1.1. Концепция риска облучения.
 - 1.2. Дозиметрия радиоактивного излучения.
2. Биологический эффект ионизирующих излучений:

Зависимость «доза – эффект».

 - 2.2. Гипотезы, объясняющие зависимость «доза – эффект».
 - 2.3. «Многоударный процесс» гибели биообъекта от ионизирующего излучения.
3. Прямое действие ионизирующего излучения:

- 3.1. Стадии прямого действия радиации.
- 3.2. Физико-химическая стадия прямого действия радиации.
- 3.3. Химическая стадия прямого действия радиации.
4. Непрямое действие ионизирующего излучения:
 - 4.1. Радиационно-химические превращения молекул воды.
(радиолиз воды).
 - 4.2. Роль продуктов радиолиза воды.
5. Реакции клетки на действие ионизирующих излучений:
 - 5.1. Радиотоксины.
 - 5.2. Радиационные повреждения ДНК.
 - 5.3. Механизмы гибели клеток при облучении.
 - 5.4. Лучевая болезнь.



Радиобиология – область знаний, изучающая действие ионизирующих излучений на биологические объекты разной степени организации: молекулярные системы, вирусы, микробы, клетки, органы, организмы. К ионизирующим излучениям мы относим: рентгеновское и γ – излучение, которые являются электромагнитными волнами, α – и β – излучения, протонное и нейтронное излучения, которые являются потоками частиц.

Область ядерной медицины — борьба с патологическими состояниями человека путем лучевого воздействия. К ней также относят получение, хранение и транспортировку радиофармацевтических (излучающих радиацию) препаратов. Кроме того, к ядерной медицине относят изучение воздействия на организм человека некоторых диагностических методов: рентгеновских методов, рентгеновской томографии, позитронно-эмиссионной томографии и т.д. Важнейшим элементом радиобиологии и ядерной медицины являются вопросы дозиметрии ионизирующих излучений. Все ионизирующие излучения, как показано на Рисунке 1, вызывают ионизацию атомов и молекул вещества, т.е. отрыв орбитального электрона от атома, с чем связано название ионизирующие излучения. При движении частицы в веществе происходит линейная передача энергии (ЛПЭ) радиоактивной частицей веществу. Численно ЛПЭ определяется как средняя потеря энергии на единицу пути заряженной частицы в пределах объема ее трека.

1.1. Концепция риска облучения

Ионизирующие излучения являются одним из множества источников риска для здоровья человека.

Различают различные виды рисков при воздействии радиации:

а) Непосредственный вред, наносимый организму человека, как при однократном, так и при длительном облучении большими дозами. Этот риск проявляется в виде той или иной патологии.

б) При относительно малых дозах облучения целых контингентов населения накапливаются генетические последствия и проявляются негативные популяционные эффекты у будущих поколений.

в) Негативные популяционные эффекты, клеточных популяций внутри отдельного организма.

Для оценки риска облучения мало знать активность источника излучения и величину поглощенных доз облучения. Степень поражения организма зависит от того, кратковременное или длительное облучение, однократное или многократное (фракционное, дробное), общее или локальное, равномерное или неравномерное, внешнее или внутреннее (инкорпорированное). Необходимо оценить также мощность дозы облучения, т.е. дозу облучения, отнесенную к единице времени облучения.

1.2. Дозиметрия радиоактивного излучения

Только та часть энергии радиоактивного излучения, которая поглощается телом, оказывает на него воздействие – принцип Гроттгуса. Энергия отраженного или прошедшего сквозь вещество излучения не оказывает воздействия. Поглощенная часть энергии характеризуется поглощенной дозой. Поглощенная доза D_p – это энергия радиоактивного излучения, поглощенная единицей массы вещества за время облучения.

Единицы измерения поглощенной дозы в СИ $[D_p] = \left[\frac{Дж}{кг} \right] = [Гр]$ – грей.

Распространена внесистемная единица измерения – рад (аббревиатура английских слов radiation absorbed dose – поглощенная доза облучения). 1 Гр = 100 рад. Использование поглощенной дозы для оценки воздействия радиоактивного излучения на организм имеет два недостатка. Измерение поглощенной дозы затруднительно, т.к. не ясно какую часть энергии организм поглотил, а какая часть прошла через тело без взаимодействия. Биологическое действие различных видов излучений: α , β , рентгеновского, γ , нейтронного, протонного излучений, отличается даже если поглощенная энергия этих излучений одинакова. Поэтому вводят экспозиционную дозу или просто дозу облучения. Экспозиционная доза D_0 – представляет собой поглощенную дозу для воздуха, рассчитанную по ионизирующему действию излучения. Измерение экспозиционной дозы можно проводить вблизи тела

человека. Единицы измерения экспозиционной дозы в СИ $[D_0] = \left[\frac{Кл}{кг} \right]$.

Наиболее употребительна внесистемная единица экспозиционной дозы – рентген. Рентген [Р] – это доза рентгеновского или γ – излучения, которая в результате полного ионизирующего действия в 1 см³ сухого воздуха при нормальных условиях (00 С, 760 мм рт.

ст.) образует 2 миллиарда пар ионов. 1 Р = 2,58·10⁻⁴ $\frac{Кл}{кг}$. Переход от экспозиционной дозы к поглощенной дозе осуществляется с помощью коэффициентов f , имеющих различное значение для различных тканей и длин волн излучения: $D_p = f D_0$.

Например, для мягких тканей $f = 1 \frac{рад}{Р}$: $D_p [рад] = D_0 [Р]$,

для костей $f = 4,5 \frac{рад}{Р}$ для мягкого R и γ – излучения ($\lambda < 0,01$ нм) и $f = 1 \frac{рад}{Р}$ для жесткого излучения ($\lambda > 0,01$ нм).

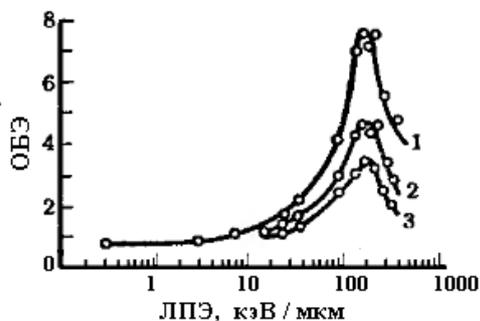
В связи с тем, что биологическое действие нейтронного, протонного, α , β – излучений отличается от действия R и γ – излучений, вводят понятие эквивалентной или биологической дозы. Биологическая доза D_b – это энергия нейтронного, протонного, α , β – излучений, поглощенная единицей массы тела организма и оцениваемая по биологическому действию

излучения. Единицы измерения биологической дозы в СИ $[D_b] = \left[\frac{Дж}{кг} \right] = [Зв]$ – зиверт.

Распространена внесистемная единица измерения – бэр (аббревиатура слов – биологический эквивалент рада). 1 Зв = 100 бэр. Бэр – энергия ионизирующего излучения по

своему биологическому действию эквивалентная 1 раду R – или γ – излучения. Переход от поглощенной дозы к биологической дозе осуществляется с помощью коэффициентов K – относительная биологическая эффективность (ОБЭ), имеющих различное значение для различных видов излучения: $D_b = K D_p$.

ОБЭ зависит от вида и энергии ионизирующего излучения и от других факторов.



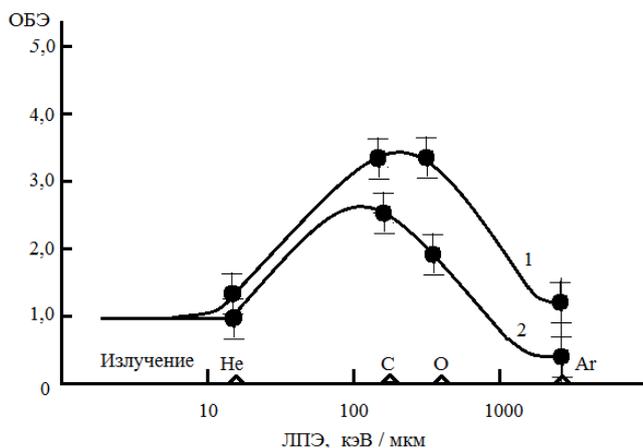
Например, для рентгеновского, γ – и β – излучений $K = 1$ бэр/рад. Следовательно: $D_b [\text{бэр}] = D_p [\text{рад}]$.

ОБЭ зависит от линейной передачи энергии (ЛПЭ) веществу. На рис. 2 показана зависимость ОБЭ в бэр/рад от ЛПЭ в кэВ/мкм биоткани. Кривая 1 для уровня выживаемости клеток почек человека 80%, кривая 2 для 10%, кривая 3 для 1%.

Зависимость сначала растет, т.к. растет объемная плотность поглощаемой энергии. Гибель клетки наступает после поглощения достаточного количества энергии в некотором критическом объеме. Но затем наступает насыщение, когда каждая последующая частица теряет энергию в уже убитой клетке. Следовательно, эффективность излучения с высокой ЛПЭ падает, т.к. энергия расходуется вхолостую. ОБЭ связана с критерием оценки эффективности излучения.

На рис. 3 показано сравнение зависимости ОБЭ от ЛПЭ при двух различных критериях облучаемой культуры фибробластов. Кривая 1 получена по критерию – задержки деления, кривая 2 – по критерию выживаемости. Причем различные ЛПЭ достигались различными видами излучений: α – частицами (He), ядрами углерода C, кислорода O, аргона Ar с энергией 10 МэВ на нуклон.

ОБЭ растет с увеличением фракционности облучения. Например, ОБЭ при четырехкратном облучении больше, чем при однократном облучении одной и той же суммарной дозой.



Для нейтронов $ОБЭ=1,5$ при однократном облучении и $ОБЭ=2,6$ при фракционном. Это явление используется при терапии опухолей нейтронами и α – частицами. Один и тот же эффект может быть достигнут при фракционном облучении меньшими суммарными дозами, чем при однократном облучении. ОБЭ повышается в условиях дефицита кислорода. Например, ОБЭ быстрых нейтронов, оцениваемая по нарушениям в хромосомах клеток асцитной карциномы Эрлиха составила в аэробных условиях 2,5, в анаэробных условиях 6.

Эффективная доза облучения $D_{\text{Э}}$. Эффективная доза облучения используется как мера риска возникновения отдаленных последствий всего организма человека с учетом радиочувствительности отдельных его органов и тканей. Эффективная доза облучения рассчитывается по формуле: $D_{\text{Э}} = \sum W D_{\sigma}$. Коэффициент радиочувствительности W имеет разное значение для различных органов и тканей.

<i>Органы и ткани</i>	<i>W</i>	<i>Органы и ткани</i>	<i>W</i>
Репродуктивные органы	0,20	Печень	0,05
Костный мозг (красный)	0,12	Пищевод	0,05
Тонкая кишка	0,12	Щитовидная железа	0,05
Легкие	0,12	Кожа	0,01
Желудок	0,12	Клетки костных поверхностей	0,01
Мочевой пузырь	0,05		
Грудная железа	0,05	Остальное	0,05

«Остальное» включает головной мозг, почки, поджелудочную железу мышечную ткань, селезенку и т.д. Максимальной радиочувствительностью обладают репродуктивные органы. Риск возникновения рака легких при воздействии, например, α – излучения радона в равных условиях облучения в $0,12/0,01=12$ раз более вероятен, чем рака кожи. Эффективная доза, как и биологическая, измеряется в зивертах и бэрах. Часто используют понятие мощность дозы. Мощность дозы – это доза радиоактивного излучения, получаемая телом в единицу времени. Безопасная мощность дозы (безопасный фон) 12–14 мкР/час. При мощности дозы 30–50 мкР/час, получаемой длительно, возникают болезненные явления в организме. В онкологии при локальном терапевтическом облучении дают суммарную поглощенную дозу $D_{\text{п}} \sim 40-70$ г в зависимости от вида опухоли, доводя ее для меланом до величин ~ 120 г. Первичными признаками сильного облучения являются: мощная эритема (т.н. ядерный загар), отеки, ожоги, тошнота, слабость, рвота. Для оценки работоспособности людей в условиях облучения выработан т.н. предел дозы (ПД). ПД – это величина эффективной дозы техногенного облучения, которая не должна превышать при нормальной работе.

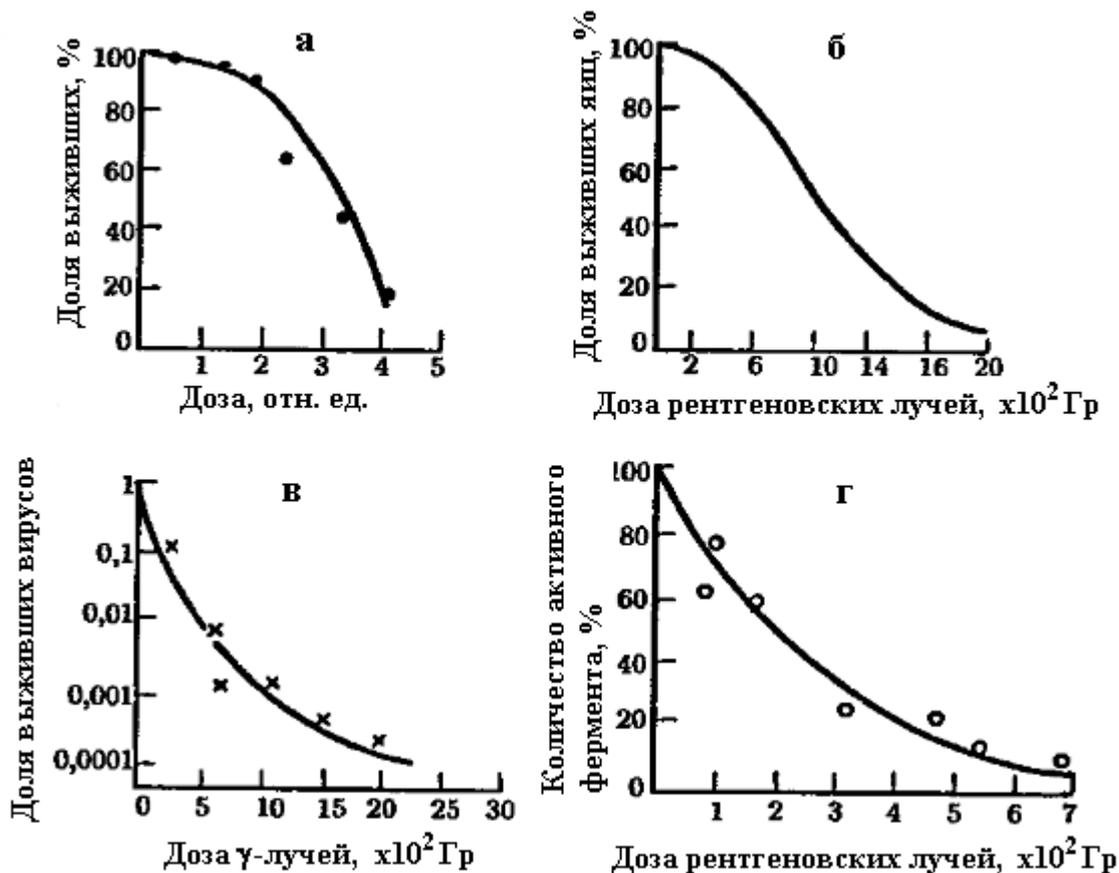
<i>Эффективная доза</i> (Биологическая доза за год)	<i>Предел дозы</i>	
	<i>Персонал (группа А)</i>	<i>Население</i>
	<i>20 м³ в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 м³ в год</i>	<i>1 м³ в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 м³ в год</i>
хрусталик глаза	150	15
кожа	500	50
кисти и стопы	500	50

Пределные дозы различны для технического персонала, работающего в сфере действия источников излучений и населения. Дело в том, что технический персонал малочислен, поэтому популяционные эффекты при воздействии на него незначительны. Существует две группы персонала. Группа А работает с техногенными источниками излучения. Группа Б по условиям работы находится в сфере действия источников излучения. Для группы Б все пределы доз установлены в четыре раза меньше, чем для группы А. При

рентгеновском обследовании населения предельная доза $2 \text{ м}^3/\text{год}$. Эти обследования должны быть резко ограничены у женщин в репродуктивный период и у детей.

Исследования, выполненные на самых начальных этапах развития радиобиологии, позволили в основном оценить основные эффекты от воздействия радиоактивного облучения. Было отмечено, что у биологических объектов (животных, органов, клеток, микробов, вирусных частиц т.д.): угнетается клеточное деление; возникают аномалии роста и развития; происходит атрофия кроветворных и других органов; происходит дегенерация семенников и яичников; наблюдается гибель организмов, включая млекопитающих; выражены отдаленные по времени биологические эффекты.

В самых ранних радиобиологических исследованиях выяснилась вероятностная природа реакции клеток на облучение.



С ростом дозы облучения увеличивается число погибших клеток, однако даже при очень высоких дозах некоторое число клеток сохраняет жизнеспособность. Типичные кривые «доза – эффект»: зависимость доли выживших объектов от дозы облучения показаны на рисунке выше. а) гибель инфузорий через 2 часа после облучения; б) гибель яиц аскариды после облучения в аэробных условиях; в) инактивация вируса табачной мозаики γ – лучами; г) инактивация фермента – сухой рибонуклеазы – фермента катализирующего реакции расщепления молекулярных связей в РНК (например, чужеродных РНК для данного организма). Наблюдается закономерность: при облучении в самых малых дозах уже обнаруживаются инактивированные биообъекты, но при облучении огромными дозами (до 2000 Гр) все еще обнаруживаются объекты, сохранившие исходные биологические свойства. Гипотезы, объясняющие зависимость «доза – эффект» основываются на двух принципах: во-первых, на представлении о дискретной природе ионизирующих излучений, во-вторых, на

вероятностном характере передачи энергии внутриклеточным молекулам. Первый принцип очевиден.

Согласно второму принципу среди совокупности облучаемых микроструктур одни, с определенной вероятностью, поглощают энергию излучения, тогда как другие вообще «не знают», что облучение имело место. Немецкий ученый Ф. Дессауэр в 20-х годах прошлого века выдвинул гипотезу «точечного нагрева». На основе гипотезы «точечного нагрева» немецкие ученые Блау и Альтенбургер нашли формулу для расчета зависимости «доза – эффект»:

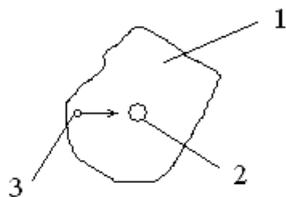
$$N_n = N_0(1 - \beta e^{-\nu D}),$$


Рис. 5.

1. биообъект (клетка)
2. мишень (ядро)
3. ионизирующая частица

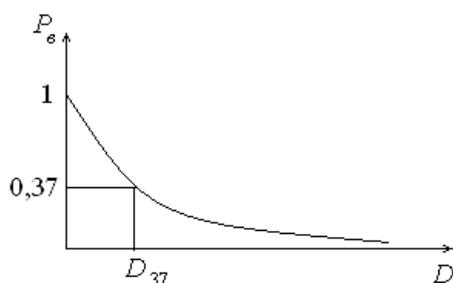
где N_n – число погибших биообъектов, N_0 – исходное число объектов, D – доза облучения (поглощенная), ν – величина пропорциональная чувствительному к излучению (относительно выживаемости биообъекта) микрообъему. Если при n попаданий в микрообъем биообъекта (например, клетки) происходит гибель биообъекта, $n \geq 1$, то коэффициент

$$\beta = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(\nu D)^k}{k!}.$$

По формуле Блау – Альтенбургера можно достаточно точно рассчитать зависимости «доза – эффект». В результате работ Тимофеева–Рессовского и др. выяснилось, что основные чувствительные к излучению микрообъемы клетки это ядро и внутриядерные наследственные структуры. Рассмотрим случай «одноударного процесса», т.е. $n=1$. В таком процессе гибель биообъекта происходит при одном попадании в чувствительный микрообъем биообъекта. Пусть рассматриваемая система состоит из N_0 биообъектов, каждый из которых обладает чувствительной площадью – мишенью S , рис. 5, и чувствительным микрообъемом V . Попаданием будем считать случай, когда трек частицы прошел через сечение мишени S . Вероятность p попаданий в мишень биообъекта описывается формулой Пуассона:

$$P = \frac{\alpha^n e^{-\alpha}}{n!},$$

где $\alpha = S\Phi$ – среднее число попаданий в мишень за равные промежутки времени, Φ – флюенс – среднее число частиц, попадающих в единичную площадку, т.е. $\alpha = \Phi$ при $S=1$.



Флюенс пропорционален поглощенной дозе облучения: $D = 1,602 \cdot 10^{-10} L\Phi \Gamma p$, где L – линейная передача энергии (ЛПЭ) – средняя потеря энергии ионизирующей частицы в веществе на единицу длины полета.

Вероятность непопадания частицы в мишень ($n=0$), т.е. вероятность выживания биообъекта равна:

$$P_0 = \frac{(S\Phi)^0 e^{-S\Phi}}{0!} = e^{-S\Phi}$$

Учтено, что $0! = 1$. Пусть доза облучения D такова, что $S\Phi = 1$. В этом случае вероятность выживания $P_0 = e^{-1} = 0,37$, т.е. выживает 37% биообъектов. Эту дозу облучения обозначают D_{37} — основная оценочная доза облучения относительно выживаемости биообъекта. Этой дозе облучения соответствует флюенс Φ_{37} .

Учитывая $S\Phi_{37} = 1$, находим $S = \frac{1}{\Phi_{37}}$. Следовательно, $\frac{D}{D_{37}} = \frac{\Phi}{\Phi_{37}} = S\Phi$.

Поэтому вероятность выживания биообъекта равна:

$$P_0 = e^{-\frac{D}{D_{37}}}$$

На рис. 6 показана зависимость вероятности выживания биообъекта от дозы облучения, которая носит экспоненциальный характер.

Рассмотрим более подробно формулу Блау – Альтенбургера $N_n = N_0(1 - \beta e^{-\nu D})$. Число погибших биообъектов N_n . Следовательно, число выживших биообъектов:

$$N_0 = N_0 - N_n = N_0 - N_0(1 - \beta e^{-\nu D}) = \beta N_0 e^{-\nu D}$$

Величина $\beta = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(\nu D)^k}{k!} = \sum_{k=0}^{1-1} \frac{(\nu D)^k}{k!} = \frac{(\nu D)^0}{0!} = 1$, т.к. рассматривается «одноударный процесс», т.е. $n=1$. Поэтому $N_0 = N_0 e^{-\nu D}$. Следовательно, вероятность выживания

биообъекта $P_0 = \frac{N_0}{N_0} = e^{-\nu D} = e^{-\frac{D}{D_{37}}}$. Таким образом, величина $\nu = \frac{1}{D_{37}}$

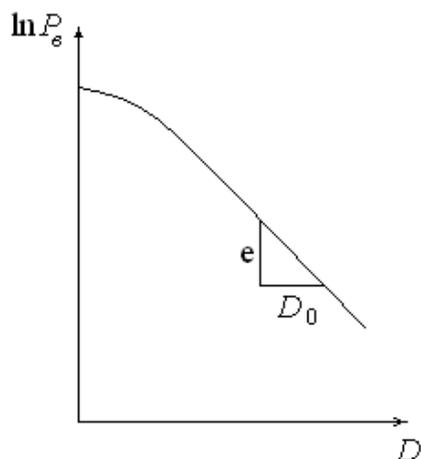
В условиях реального эксперимента экспоненциальная зависимость «доза – эффект» наблюдается в случае радиационной инактивации вируса табачной мозаики γ – лучами и инактивация фермента – сухой рибонуклеазы, рис. 4, а также бактериальных спор, некоторых одноклеточных организмов, т.е. для относительно простых биообъектов.

Проведенный количественный анализ на основе теории мишени не в состоянии вскрыть природу физико–химических процессов при облучении биообъектов ионизирующим излучением. Однако он позволяет планировать радиобиологические эксперименты, более строго оценивать полученные результаты. Важный вывод проведенного анализа состоит в том, что экспоненциальная зависимость «доза – эффект» свидетельствует об «одноударности процесса». В относительно более сложных биообъектах необходимо больше одного попадания в мишень для гибели биообъекта, $n > 1$. Чем больше «ударность» мишени, тем больше т.н. «плечо» – начальный горизонтальный участок зависимости «доза – эффект». Такое «плечо» можно наблюдать в случае облучения инфузорий и яиц аскарид, рис. 4. Формула Блау – Альтенбургера описывает также «многоударный процесс». Рассмотрим

коэффициент $\beta = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(\nu D)^k}{k!}$ в этой формуле. Если параметр суммирования достигает

значения $k = n - 1$, то биообъект выживает, при n попаданий в мишень погибает.

Количество выживших биообъектов $N_e = \beta N_0 e^{-\nu D}$, а вероятность выживания $P_e = \frac{N_e}{N_0} = \beta e^{-\nu D}$.



Чем больше слагаемых в сумме $\beta = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(\nu D)^k}{k!}$, т.е. чем больше n , тем больше β . Чем больше коэффициент β , тем больше вероятность выживания P_e , тем более полого идет зависимость «доза – эффект». Можно сказать, чем более многоударная мишень, тем более устойчив биообъект к облучению. Радиобиологи Циркль и Тобайес предложили модель гибели при облучении диплоидных и полиплоидных клеток. Пloidность клетки – это число наборов хромосом. У человека и большинства животных в основной фазе жизненного цикла клетки диплоидные, половые клетки гаплоидны (одноплоидны). Существуют и полиплоидные организмы (триплоиды, тетраплоиды, пентаплоиды и т.д.).

Вероятность выживания для таких клеток при облучении:

$$P_e = \left[1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}} \right)^n \right]^l,$$

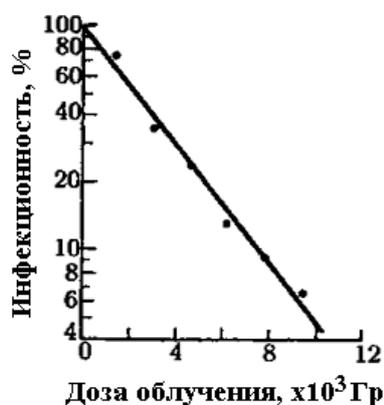
где n — ploидность клетки, l — число генов в каждом наборе хромосом, D_0 — определяется как приращение дозы, снижающей выживаемость в e раз на прямолинейном участке логарифмической зависимости «доза – эффект». Гибель клетки происходит в результате попадания в i -й ген одной и той же хромосомы каждого набора (i -тым геном может быть любой из l генов). Другая возможность описания кривых «доза – эффект» с начальным «плечом» состоит в том, что предполагают наличие в биообъекте m чувствительных объемов – мишеней. Гибель биообъекта наступает после того, как все они получили определенное число попаданий. Число погибших биообъектов при облучении в этом случае:

$$N_n = N_0 (1 - \beta e^{-\nu D})^m.$$

Однако более сложные модели начинают терять свое практическое значение, т.к. зависимости «доза – эффект», построенные по этим кривым трудно с большой точностью сопоставить с зависимостями, получаемыми в реальных экспериментах. Точность параметров, получаемых в результате такого сопоставления, например, ν , n , m и т.д. относительно невелика. Рассмотренные математические модели не учитывают многие факторы, имеющие место при облучении биообъекта: возникновение в биообъекте активных продуктов, например радикалов; различное физиологическое состояние однородных биообъектов; поражение определенных структур биообъектов (мишеней) может происходить

за счет различных физических эффектов при попадании в однородные мишени – фотоэффекта, комптон-эффекта, образования пар электрон-позитрон и т.д.; восстановление повреждений за счет работы репаративных или компенсаторных систем и т.д.

Важнейшей задачей радиобиологии является установление ведущего механизма в формировании лучевого поражения, т.е. установление причинно-следственной связи в сложной цепи событий, формирующих зависимость «доза-эффект». В результате облучения макромолекул их биологические функции могут полностью или частично утрачиваться. Прямое действие ионизирующего излучения состоит в том, что инактивируемыми оказываются те молекулы, которые непосредственно поглотили энергию излучения. Анализ механизмов лучевой инактивации макромолекул состоит в физико-химическом описании последовательности процессов, которые начинаются поглощением молекулой энергии и заканчиваются изменениями ее биологических свойств. Этот анализ включает три этапа. *Первый этап* — анализ картины лучевого поражения молекул. *Второй этап* — оценка стадий прямого эффекта ионизирующей радиации: физической, физико-химической и химической деструктивной. *Третий этап* — установление причинно-следственной связи между типами структурного повреждения молекулы и характером ее инактивации. Прямое действие ионизирующего излучения исследуют обычно на обезвоженных или кристаллических препаратах ферментов и нуклеиновых кислот. Экспериментально установлено, что экспоненциальная зависимость «доза-эффект» может считаться общей закономерностью прямого действия радиации на ферменты и вирусы. Используя биохимические методики можно оценить изменение различных функциональных свойств облученного фермента: каталитической активности, субстратной специфичности и т.д.



Прямое действие излучения на нуклеиновые кислоты оценивается их «инфекционностью». «Инфекционность» – это способность вирусной ДНК или РНК индуцировать образование бактериальной клеткой новых полноценных бактериофагов (вирусов бактерий). Нуклеиновые кислоты вирусов, проникших в бактерии, иницируют синтез новых вирусов. Численно «инфекционность» определяется долей молекул вирусной ДНК после облучения, сохранивших способность инфицировать бактерии.

Показана «инфекционность» ДНК бактериофага фХ174 в логарифмических координатах, препарат которого подвергнут воздействию γ -излучения изотопа Со-60 в вакууме.

Эксперименты подчиняются экспоненциальному закону $\ln \frac{N}{N_0} = -kD$ или $N = N_0 e^{-kD}$, где N_0 – начальное число молекул ДНК бактериофага (вируса), N — число молекул ДНК,

сохранивших «инфекционность», после облучения дозой D . Величина $k = \frac{1}{D_{37}}$, обратная дозе, при которой 37% молекул ДНК сохраняют «инфекционность». Например, для фермента инвертазы $D_{37} = 80 \text{ кГр}$, для фермента рибонуклеазы $D_{37} = 280 \text{ кГр}$, для фермента трипсина $D_{37} = 140 \text{ кГр}$, для фермента α -химотрипсина $D_{37} = 210 \text{ кГр}$. Для РНК критерием ее

сохранности при облучении служит способность транспортных тРНК связывать соответствующие транспортируемые аминокислоты. Кривая «доза-эффект» для доли молекул тРНК, сохранивших способность связывать аминокислоты после облучения, носит экспоненциальный характер. В Таблице показана сравнительная радиочувствительность различных тРНК (по способности связывать соответствующие аминокислоты).

Связываемая тРНК аминокислота	$D_{37} \times 10^4, \text{г}$	Связываемая тРНК аминокислота	$D_{37} \times 10^4, \text{г}$
лейцин	25	пролин	58
аланин	43	метионин	62
изолейцин	46	валин	86

Определяют также функциональную активность облученных мРНК - матричных РНК, служащих матрицей для синтеза белков, а также тРНК по количеству белка, синтезированного в единицу времени в системе состоящей из этих молекул, рибосом и аминокислот.

При физической стадии – первичной стадии воздействия радиации, энергия излучения передается веществу. Возникают возбужденные и ионизированные молекулы, неравномерно распределенные в объеме вещества. Из формального анализа зависимостей «доза-эффект» исследуются энергии, передаваемые молекуле в единичном акте взаимодействия излучения с веществом. Пример. Пусть на образование пары ионов расходуется энергия 37,5 эВ. При попадании, например, γ -кванта в мишень образуется 2 пары ионов, которым можно

приписать энергию 75 эВ. Доза $1 \text{ Гр} = 1 \frac{\text{Дж}}{\text{кг}} = 6,24 \cdot 10^{15} \frac{\text{эВ}}{\text{г}}$. Число попаданий в мишени (в

облучаемые молекулы) при этой дозе $n = 6,24 \cdot 10^{15} \frac{\text{эВ}}{\text{г}} : 75 \text{ эВ} = 8,32 \cdot 10^{13} \frac{\text{попаданий}}{\text{г}}$. Пусть для

некоторого вещества доза $D_{37} = 280 \text{ кГр}$. В одном грамме вещества при дозе D_{37} будет $n = 8,32 \cdot 10^{13} \frac{\text{попаданий}}{\text{г}} \cdot 280 \cdot 10^3 = 2,33 \cdot 10^{19} \frac{\text{попаданий}}{\text{г}}$. Следовательно, в одном грамме

вещества находится $2,33 \cdot 10^{19} \frac{\text{попаданий}}{\text{г}} : 0,63 = 3,48 \cdot 10^{19} \frac{\text{мишеней}}{\text{г}}$. Учтено, что при дозе D_{37}

поражено 63% мишеней, а 37% сохранено. Масса вещества, приходящаяся на одну мишень $m = 1 : 3,48 \cdot 10^{19} \frac{\text{мишеней}}{\text{г}} = 0,29 \cdot 10^{-19} \text{ г}$.

Один моль мишеней имеет массу $\mu = 0,29 \cdot 10^{-19} \text{ г} \cdot N_A = 17500 \text{ г}$. Можно предположить, что это, например, фермент рибонуклеаза с молекулярной массой $\mu \approx 18000$. В действительности анализ значительно более сложный, включающий множество параметров эксперимента. Один из выводов проведенного анализа: размер мишени соответствует размеру молекулы, т.е. потеря энергии излучения в любой точке молекулы приводит к ее инактивации.

С того момента, как в облученной системе возникли первичные ионизированные молекулы и до установления равновесия протекает сложная цепь реакций. Возбужденные или ионизированные молекулы перераспределяют свою избыточную энергию или избавляются от нее. Рассмотрим последовательность образования активных частиц в веществе при облучении. Образование возбужденных молекул может происходить:

– при первичном возбуждении молекул излучением $M \rightarrow M^*$,

- при нейтрализации ионов электронами, возникшими при облучении $M^{+} + e^{-} \rightarrow M^{*}$,
- при передаче энергии возбужденных молекул другим молекулам, например, каким либо ингибиторам $M^{*} + Ing \rightarrow M + Ing^{*}$.

На ионизацию атомов или молекул $M \rightarrow M^{+} + e^{-}$ тратится в среднем 50% энергии излучения. При облучении протекают также ион-молекулярные реакции, например, в воде $H_2O^{+} + H_2O \rightarrow H_3O^{+} + OH$. Под действием излучения возбужденные молекулы могут диссоциировать с образованием свободных радикалов $M^{*} \rightarrow M_1^{\bullet} + M_2^{\bullet}$.

При радиоллизе молекул образуются анион-радикалы и катион-радикалы, т.е. частицы, несущие заряд и неспаренный электрон. Фрагментация ион-радикалов приводит к образованию иона и радикала $M^{\bullet-} \rightarrow M_1^{\bullet} + M_2^{-}$, $M^{\bullet+} \rightarrow M_1^{+} + M_2^{\bullet}$.

Образование свободных радикалов может происходить с участием электронов и нейтральных молекул $MX + e^{-} \rightarrow M^{\bullet} + X^{-}$. Таким образом, при облучении вещества образуются электроны, возбужденные, ионизированные молекулы и свободные радикалы.

На химической стадии анализа прямого действия радиации выясняются все типы структурных повреждений облученных молекул, выясняется природа процессов, приводящих к данному типу повреждения, устанавливается причинно-следственная связь между типом структурного повреждения и характером изменения биологических свойств макромолекулы. Рассмотрим структурные повреждения, возникающие в молекулах ДНК.

В клетке человека 46 хромосом, в каждой из которых находится одна молекула ДНК длиной от 1,7 до 8,5 мм. В клетке человека множество структур. Чем они больше, тем больше вероятность их поражения при облучении. Поэтому в качестве основной мишени клетки рассматривается ДНК. Возможны следующие повреждения ДНК: одно- и двунитиевые разрывы; межмолекулярные поперечные сшивки полинуклеотидных цепей; возникновение разветвленных (а не линейно двунитиевых) полинуклеотидных цепей, вследствие различных сшивок. При облучении дозой $D = 2 \text{ Гр}$ на одну клетку в ДНК повреждается около 1000 оснований, образуется 2000 одноститиевых разрывов 80 двунитиевых разрывов, формируется 300 сшивок, в том числе с белками.

Анализ структурных повреждений рибонуклеазы, лизоцима, химотрипсина показал, что для белков характерны следующие повреждения: изменение аминокислотного состава. В образцах заметно снижалось содержание метионина, фенилаланина, лизина и т.д.; разрушение аминокислотных остатков, например, серина, триптофана и т.д.; конформационные изменения вторичной структуры молекул, например, изменение углов, отвечающих этой структуре; нарушение третичной (пространственной) структуры белков; возникновение разрывов полипептидной цепи; разрыв сульфгидрильных связей и появление свободных SH-групп; появление различных агрегатов; появление новых компонентов, обладающих ферментативной активностью; снижение способности активного центра фермента связывать субстрат; появление радикалов в белках.

При попадании радиоактивной частицы в молекулу наблюдается утрата лишь некоторых функциональных свойств молекулы. Например, для рибонуклеазы часто наблюдается потеря каталитической активности при сохранении способности связывать специфический субстрат. Это указывает, что в результате одного акта попадания структурное повреждение локализуется с строго определенном звене макромолекулы рибонуклеазы. Однако некоторые исследователи считают, несмотря на то, что первоначальное поглощение энергии происходит с равной вероятностью в любом звене

макромолекулы (например, в любой из сотен аминокислот фермента), существует возможность миграции поглощенной энергии и поражения слабого звена. Эти и другие процессы позволяют рассматривать лекарственную терапию при облучении организма весьма перспективной. К числу агентов, которые модифицируют (снижают или повышают) радиочувствительность макромолекул относятся молекулы примесей, кислород, температурное воздействие. Существует возможность передачи энергии возбуждения от облученных белков к низкомолекулярным молекулам примеси $R^{\bullet} + HM \rightarrow RH + M^{\bullet}$.

Перенесенная энергия расходуется на отрыв от молекулы примеси НМ атома водорода, который присоединяется к радикалу белка R^{\bullet} , образуя молекулу RH. Молекула примеси M^{\bullet} становится радикалом. Облучение белка с примесями может уменьшить его радиочувствительность (эффект защиты). Наиболее выраженным защитным действием обладают аминотиолы, индолилалкиламины, меркаптоалкиламины, применяемые в радиобиологии как радиопротекторы. Например, внутрибрюшинное введение мышам 2-меркаптоэтиламина (МЭА) в количестве 150 мг/кг перед облучением позволяет предотвратить гибель 80-100% животных.



Для количественной оценки эффективности защитного агента используют фактор уменьшения дозы (ФУД). Он определяется как отношение дозы D37 в присутствии защитного агента к значению этой дозы в отсутствие агента. Показана зависимость ФУД (радиочувствительности) инвертазы от концентрации глутатиона. Среди механизмов действия радиопротекторов важнейшим можно считать перехват ими и инактивацию свободных радикалов и других активных продуктов радиолиза воды.

Радиопротекторное действие аминотиолов связывается с увеличением содержания тиольных (сульфгидрильных или SH-групп), как привнесенных, так и эндогенных. Если облучение молекул проводить в кислородной атмосфере, то радиочувствительность молекул возрастает. Это явление в радиобиологии называют кислородным эффектом. Количественная характеристика изменения радиочувствительности за счет кислородного эффекта – коэффициент кислородного усиления (ККУ). Пример. Для снижения фракции выживших клеток до 0,01% от исходной при облучении на воздухе потребовалось доза 8,9 Гр. Тот же результат при отсутствии кислорода можно получить только при дозе 25 Гр. Следовательно

$$ККУ = \frac{25}{8,9} = 2,8$$

. Даже незначительное повышение содержания кислорода в воздухе приводит к резкому возрастанию инактивирующего действия данной дозы облучения. Однако после 120 мм рт. ст. дальнейшее повышение содержания кислорода становится неэффективным.

Исследователи (Дертингер, Юнг) объясняют способность кислорода повышать радиочувствительность молекул к прямому действию излучения тем, что поврежденные молекулы лучше восстанавливаются в отсутствие кислорода в результате следующих процессов. Допустим, имеются восстановительные после облучения реакции с

ионизированной молекулой $M^+ + e^- \rightarrow M$ или свободнорадикальной молекулой $M^\bullet + H^\bullet \rightarrow MH$. Кислород ингибирует обе реакции либо за счет перехвата электрона, либо за счет превращения радикала M^\bullet перекисный радикал MO_2^\bullet .

Существует также кислородное последствие, связанное с возникновением скрытых повреждений при облучении. Эти скрытые повреждения реализуются при взаимодействии с кислородом. При этом кислород может оказывать поражающее действие после облучения препарата. К факторам, повышающим радиочувствительность макромолекул относится также температура. При облучении белковых молекул возникают скрытые повреждения, которые при повышении температуры переходят в явные. Например, повышение температуры облученного фермента приводит к его инактивации.

Непрямое действие радиации на органические молекулы связано с активацией при ионизирующем излучении молекул воды, в которой растворены органические молекулы. Вследствие этого органические молекулы в растворе будут испытывать дополнительное поражение за счет миграции энергии активации воды на органические молекулы.

Эффективность лучевого поражения органических молекул в водных растворах значительно выше, чем в сухих препаратах. На рис. 13 показана зависимость «доза-эффект» для водного раствора рибонуклеазы при инактивации ее γ -излучением. Верхняя кривая (логарифмический масштаб) в сухом состоянии, нижняя кривая в водном растворе в концентрации 5 мг/мл. Для сухого фермента значение дозы $D_{37} = 420 \text{ кГр}$, для водного раствора рибонуклеазы $D_{37} = 4 \text{ кГр}$. Объем мишени пропорционален $\frac{1}{D_{37}}$. Возрастание объема мишени в водном растворе связано с тем, что она включает в себя не только саму молекулу, но и прилегающие к ферменту молекулы воды.

Для сравнения энергий активации молекул в растворе и в сухом виде используют величину радиационно-химического выхода:

$$G = \frac{\text{Число образованных или пораженных молекул}}{100 \text{ эВ поглощенной энергии}}$$

Для рибонуклеазы в сухом препарате $G = 1,68$, для раствора $G = 0,89$. Снижение радиационно-химического выхода для водного раствора происходит вследствие значительно меньшей концентрации в нем молекул рибонуклеазы.

При облучении молекул воды возникает их сверхвозбужденное состояние. Сверхвозбужденные молекулы – это молекулы, обладающие избыточной энергией, которая превышает потенциал ионизации. Сверхвозбужденные молекулы воды могут подвергаться радиолизу по различным путям. Диссоциировать на два радикала: $H_2O^* \rightarrow H^\bullet + OH^\bullet$.

Автоионизация, с возникновением электрона большой энергии $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$.

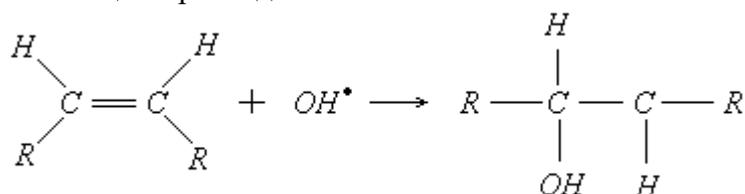
Ионизация возбужденных молекул воды $H_2O^* \rightarrow H_2O^+ + e^-$.

Ионизированные молекулы воды могут диссоциировать $H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\bullet$.

Свободные радикалы пространственно не разобщены и могут рекомбинировать $H^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O$, $H^\bullet + H^\bullet \rightarrow H_2$, $OH^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$. При облучении водных растворов макромолекул их не прямое поражение происходит за счет взаимодействия с первичными продуктами радиолиза воды: свободными радикалами, перекисью водорода, свободными и гидратированными электронами. Свободные радикалы, возникшие в результате радиолиза воды и содержащие кислород, называются активными формами кислорода (АФК) или оксирадикалами. Первичные продукты радиолиза воды образуют скопления или «рой»,

которые радиохимики называют шпурами. В среднем на шпур приходится 6 радикалов. В шпурах происходит рекомбинация радикалов. Радиационно-химические выходы G продуктов радиолита воды.

Рассмотрим типы реакций радикалов воды с органическими молекулами. Радикалы вызывают селективное поражение растворенных органических молекул. Некоторые вещества служат перехватчиками свободных радикалов: N_2O – перехватывает гидратированный электрон, O_2 – перехватывает радикал водорода, этиловый спирт перехватывает OH^\bullet . Примеры реакций с участием радикалов. Пусть R – основная часть органической молекулы. Отрыв атома водорода $(R-H) + OH^\bullet \rightarrow R^\bullet + H_2O$, $(R-H) + H^\bullet \rightarrow R^\bullet + H_2$. Реакции диссоциации $RNH_3^+ + e_{2udp}^- \rightarrow R^\bullet + NH_3$, $RNH_2 + H^\bullet \rightarrow R^\bullet + NH_3$. Реакции присоединения



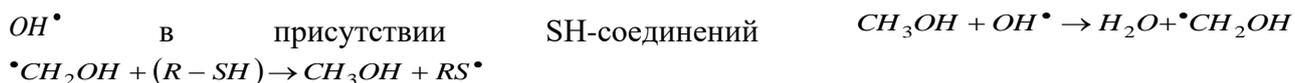
Продукты радиолита воды высокоактивны по отношению к аминокислотам, белкам, нуклеотидам, ДНК. Проанализируем реакции радикалов органических молекул. Свободные радикалы органических молекул вступают в реакции друг с другом и с молекулами растворенного вещества. Возникает структурное поражение макромолекул биоткани.

Димеризация и присоединение $R_1^\bullet + R_2^\bullet \rightarrow (R_1 - R_2)$, $R^\bullet + R^\bullet \rightarrow (R - R)$. Продукты реакции – димеры молекул и агрегаты более высоких порядков. Реакции диспропорционирования $R^\bullet + R^\bullet \rightarrow RH + P$

В результате реакции атом водорода перераспределяется между радикалами. Один радикал может восстановиться до исходной структуры, а другой превратиться в новое соединение P. Например, реакция диспропорционирования, в которую вступают два радикала глицина, приводит к появлению имуноуксусной кислоты и восстановлению одного

из радикалов до исходной структуры. Реакция гидролиза $R^\bullet + H_2O \rightarrow P$. Например, расщепление пептидной связи при облучении раствора белка. Присоединение кислорода с образованием окислительных радикалов (оксирадикалов или АФК) $H^\bullet + O_2 \rightarrow HO_2^\bullet$, $e_{2udp}^- + H^+ + O_2 \rightarrow HO_2^\bullet$, $H_2O_2 + OH^\bullet \rightarrow H_2O + HO_2^\bullet$, $e_{2udp}^- + O_2 \rightarrow O_2^{\bullet -}$.

Возникшие свободные радикалы способны вызвать окисление органических веществ по любым связям, даже тем, которые обычно устойчивы в ходе окислительно-восстановительных реакций. В реакциях с радикалом HO_2^\bullet часто образуются гидроперекиси $R^\bullet + HO_2^\bullet \rightarrow ROOH$. Гидроперекиси часто довольно стабильны, например, гидроперекиси лейцина и изолейцина. Нестабильные гидроперекиси распадаются с образованием стабильных продуктов. В облученном водном растворе восстановление молекул $(R-H)$ может происходить при участии другого растворенного вещества $(P-H)$, которое отдает атом водорода $R^\bullet + (P-H) \rightarrow (R-H) + P$. Например, взаимодействие метанола с радикалом



Если в растворе основным эффектом, определяющим инактивацию макромолекул, являются продукты радиолиза воды, то в достаточно широком диапазоне концентраций макромолекул инактивационный выход макромолекул не должен зависеть от концентрации раствора. Это явление называют «эффектом Дейла».

При радиолизе воды проявляется т.н. «эффект защиты». Если в растворе существуют молекулы примеси, способные конкурировать с макромолекулами за активные продукты радиолиза воды, то это приводит к снижению радиационного поражения макромолекул. Рассмотрим радиационно-химические поражения фосфолипидов. При облучении фосфолипидов, обнаружены очень высокие выходы гидроперекисей. Радиочувствительность фосфолипидов превышает радиочувствительность любых других неполимерных молекул. Разрушения фосфолипидов намного превышают также выходы продуктов радиолиза воды, что свидетельствует о цепном механизме реакции перекисного окисления липидов ПОЛ.

Взаимодействие фосфолипида со свободным радикалом – продуктом радиолиза воды и возникновением радикала липида $RH + X^\bullet \rightarrow XH + R^\bullet$.

Реакция между радикалом липида и кислородом с образованием пероксидного радикала $R^\bullet + O_2 \rightarrow RO_2^\bullet$.

Взаимодействие пероксидного радикала с фосфолипидом с образованием нового радикала липида и гидроперекиси $ROOH \quad RH + RO_2^\bullet \rightarrow ROOH + R^\bullet$. Но эта цепная реакция может обрываться (стадия обрыва цепи) при прямом взаимодействии радикалов липида $R^\bullet + R^\bullet \rightarrow R - R$.

Повреждения молекул и клеточных структур приводят к разнообразным функциональным нарушениям и формированию ответных реакций облученной клетки. В этом состоит биологическая стадия действия излучения. Критическими для жизнедеятельности облученной клетки являются повреждения ДНК и биологических мембран. Эти повреждения могут приводить к гибели клетки путем апоптоза (запрограммированной гибели) и некроза (гибель клетки вследствие насильственной деструкции), а в случае нелетального клеточного исхода передаваться по наследству. Важнейший экспериментальный результат облучения клеток состоит в том, что для инактивации молекул дозы D_{37} (выживает 37% биообъектов) обычно составляют несколько тысяч Гр. Для клеток летальная доза радиации от 1 до 100 Гр. В летально облученной клетке доза инактивированных молекул очень мала ~ 0,001–0,1%. Оставшиеся неповрежденными 99,9% ферментов способны выполнять свои функции. Поэтому радиационное повреждение белков клеток обычно не является критичным. В клетках имеются механизмы усиления первичных молекулярных изменений, приводящих к гибели облученной клетки. Прежде всего, это механизмы, связанные с радиолизом воды. Инактивация клетки за счет радиолиза воды составляет 80–90% и является определяющей в гибели клетки от ионизирующего облучения.

Наибольшую опасность представляют водные радикалы, образовавшиеся в непосредственной близости от ядра (~3 нм). Диффундируя к ядру, они могут вызвать поражение ДНК. Продукты радиолиза воды, вызывающие поражение макромолекул, возникают примерно в 10 молекулярных слоях воды вокруг макромолекулы. Основная часть радикалов рекомбинирует, не достигая мишени. Многие проявления лучевого поражения

клеток можно объяснить образующимися при облучении токсическими веществами - радиотоксинами, нарушающими окислительно-восстановительный гомеостаз клетки. Среди радиотоксинов выделяют две группы радиотоксинов: АКСС–радиотоксины и липидные (мембранные) радиотоксины (ЛРТ). АКСС–радиотоксины (АКСС – активные кислород-содержащие соединения) сильные окислители – это свободные радикалы – продукты радиолиза воды и, кроме того, другие вещества, образующиеся при облучении клетки: монооксид азота NO^{\bullet} , пероксинитрит ONO_2^- и т.д. Продукты перекисного окисления липидов ППОЛ или ЛРТ: алкоксил-радикалы, перексил-радикалы, гидропероксиды и т.д. Среди ППОЛ выраженным токсическим действием обладают акролеин и кротоновый альдегид. С основаниями ДНК они образуют вещества, вызывающие мутагенные эффекты в клетках.

Обе группы радиотоксинов объединяются общим названием оксирадиотоксины (ОРТ). ОРТ вызывают в клетках и тканях облученного организма повреждения, приводящие к лучевому токсическому эффекту. В начальный период после облучения происходит нарушение баланса между образованием ОРТ и антиокислителями. Антиокислительный буфер клетки (например, ионы водорода H^+ , в системе клеточного дыхания, т.е. рН клетки) постепенно исчерпывается и накопление ОРТ приобретает бесконтрольный характер. Исследования показали, что токсичность в облученных клетках почти всегда является результатом избыточных концентраций продуктов обычного метаболизма, а не связана с появлением новых чуждых для организма веществ. Б.Н. Тарусов в 1962 г. развил теорию свободнорадикальных цепных процессов лучевого поражения клетки и организма.

Простейший антиокислительный механизм – это снижение в клетке концентрации молекулярного кислорода. Эффективным методом защиты организма от лучевого поражения являются физические и фармако-химические способы создания гипоксии к моменту облучения. Среди них снижение концентрации кислорода в дыхательной смеси, инъекции препаратов, вызывающих клеточную и тканевую гипоксию. Эндогенную гипоксию способна создавать митохондриальная цитохромксидаза. Она поглощает O_2 , включая его в молекулу воды. Важную роль в защите от ОРТ играет цитохром P_{450} . Ниже в таблице представлен перечень наиболее активных компонентов «антиокислительного буфера».

Эндогенные антиоксиданты	Растворимость
Тиолы: Восстановленный глутатион, цистеин	Растворимы в воде
Биогенные амины: Серотонин, гистамин, катехоламины	Растворимы в воде
Пептиды: Карнозин, ансерин	Растворимы в воде
Витамины: Аскорбиновая кислота, токоферол, β -каротин и т.д.	Растворимы в воде и липидах
Стероиды: кортикостероиды	Растворимы в липидах
Другие антиоксиданты: Микроэлементы, ионы металлов, Убихинон, таурин, ураты, билирубин, фенолы, фосфолипиды	Растворимы в воде и липидах

Глутатион – главный (наиболее распространенный) восстановитель клетки. Многие из веществ в таблице применяются в качестве радиопротекторов.

Все типы повреждений ДНК в облученной клетке можно разделить на три группы. Повреждения, не нарушающие пространственную непрерывность ДНК, как целого. К этим повреждениям относят односторонние разрывы (ОР), повреждения оснований и др.

Большинство повреждений этого типа возникает вследствие атаки ДНК радикалами. Повреждения, нарушающие пространственную структуру ДНК. Прежде всего, это двунитиевые разрывы (ДР). Расстояния между разрывами на противоположных нитях может варьироваться от единиц до десятков нуклеотидных пар. Эти повреждения приводят к исчезновению информационной функции молекулы ДНК. Повреждения, приводящие к нарушению вторичной структуры (пространственного расположения атомов главной цепи молекулы) и надмолекулярной организации молекулы ДНК.

Частота различных повреждений

Типы повреждений	Количество повреждений в клетке на 1 Гр
Однонитиевые разрывы (ОР)	1000
Повреждение оснований	500
Сшивки ДНК–белок	150
Двунитиевые разрывы (ДР)	40

Только незначительная часть радиационных повреждений ДНК сохраняется надолго. Подавляюще большая часть устраняется в ходе дорепликативной репарации ДНК. Это связано с тем, что в процессе эволюции были выработаны системные реакции, предохраняющие геном от вредных мутаций и хромосомных aberrаций. Поэтому эффективная репарация ДНК важнейшее условие выживаемости популяции. Устраняются только те повреждения, репарация которых возможна. Например, установлено, что нормальные клетки обладают ферментативной системой, вырезающей димеры из облученных молекул ДНК, заменяя их нормальными нуклеотидами. Пониженная выживаемость мутантных клеток связана с отсутствием данного активного фермента, например, эндонуклеазы. Существуют также ферменты, осуществляющие прямое превращение димеров в нормальные основания, ферменты, восстанавливающие одно- и двунитиевые разрывы. Время дорепликативной репарации ДНК примерно 1 час. Однонитиевые разрывы устраняются репликативной репарацией. Параллельная цепь ДНК является матрицей для восстановления непрерывности поврежденной цепи. Двунитиевые разрывы устраняются двумя способами. Первый способ – сшивание разорванных концов. Второй способ – информация, содержащаяся в участке разорванной ДНК передается на другой участок, идентичный на достаточно большой длине (около 200 пар нуклеотидов). На основе целого участка воссоздается поврежденный участок – т.н. гомологическая рекомбинация. Геном обладает высокой надежностью, в том числе и по отношению к ионизирующим излучениям. Если C – количество ДНК в геноме, то удельная надежность генома в ЭВ рассчитывается по формуле $K = D_0 C$, где D_0 доза облучения.

Удельная надежность генома равна количеству энергии излучения, поглощение которой в ДНК клетки необходимо и достаточно для одного элементарного повреждения, т.к. величина C очень велика, то геном обладает исключительно высокой надежностью. В эксперименте при облучении популяции клеток дозами 9,92; 5,05 и 4,87 г, выживаемость составляла 0,186%; 8,2% и 9,5% клеток.

Существует принципиальное различие в реакции на облучение быстроделющихся, малодифференцированных клеток (например, клеток злокачественных новообразований) и неделящихся или медленноделящихся высокодифференцированных клеток. Существует общее правило: чем интенсивнее делятся клетки, чем менее они дифференцированы, тем сильнее на них воздействует ионизирующее излучение, тем больше их

радиочувствительность. Первая реакция клетки на облучение – задержка их вступления в митоз, т.е. облученная клетка не делится в ожидаемый момент. Чем больше доза облучения, тем продолжительнее задержка деления. Часть клеток, вступивших в митоз, не в состоянии разделиться. Образуются гигантские клетки. Их размеры в сотни раз превосходят размеры необлученных клеток. В конечном счете, гигантские клетки погибают. Другая часть клеток делится. Однако многие клетки после первого деления гибнут. Еще больше клеток гибнет после второго и третьего и т.д. деления – репродуктивная гибель. Гибель неделящихся и медленноделящихся клеток (например, нервные, мышечные, клетки печени и т.д.) почти не связана с делением, поэтому для гибели этих клеток используют термин «немитотическая гибель» или «интерфазная» гибель. Гибели этих клеток предшествуют: угнетение клеточного дыхания, снижается селективная проницаемость ядерной, митохондриальной и цитоплазматической мембран, наблюдается деградация ДНК в ядре, активируются протеолитические ферменты (необходим лизис многих поврежденных белков). Гибель происходит через несколько часов или в первые сутки после облучения. Как репродуктивная, так и интерфазная гибель клеток может происходить в двух формах: в форме апоптоза и в форме некроза. Изменения при некрозе характеризуются набуханием клетки, деградацией и разрывом клеточных мембран. Происходит разрушение органоидов, высвобождение ферментов, лизосом, выравнивание клеточных градиентов, выход содержимого клетки наружу.

Изменения при апоптозе характеризуются сморщиванием цитоплазматической мембраны клетки, фрагментацией ДНК и всего ядерного материала с последующим распадом ядра на части. Клетка внешне спокойно (без воспаления ткани, т.е. иммунного ответа) распадается на части. Некротическая гибель клетки характерна для облучения клеток большими летальными дозами. При этом ОРТ образуют поры в мембранах клеток, что нарушает их барьерную функцию. Происходит инактивация транспортных ионных насосов. В клетках накапливается Ca^{++} , который является активатором фосфолипазы А2 (фосфолипаза А2 функционирует только в присутствии ионов Ca^{++}), которая отщепляет углеводородные хвосты фосфолипидов. Фосфолипиды становятся коническими, в мембране образуются поры. Повышается ионная проницаемость мембраны для Na^{+} и K^{+} . В митохондриях происходит разобщение клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования АТФ. Происходит гибель митохондрий. Снижается «электрическая прочность» мембран, т.е. повышается их электропроводность. Возникает электрический пробой биомембран. Апоптоз является частью природного механизма, обеспечивающего баланс между появлением и гибелью клеток. Ионизирующее излучение активизирует апоптоз. Для гибели клеток путем апоптоза под действием ионизирующего излучения важна их радиочувствительность к небольшим дозам $\sim 0,5$ Гр. Это связано с защитной реакцией популяции, поскольку по механизму апоптоза элиминируются клетки, имеющие генетические повреждения. Хотя эти повреждения могут быть нелетальны, они не должны передаваться потомству. Даже небольшая концентрация ОРТ в клетке может запустить механизм апоптоза.

В интенсивно делящихся клетках в норме вырабатываются белковые вещества – факторы роста – стимулирующие клеточное деление. Повреждение факторов роста под действием ионизирующих излучений один из многих пусковых механизмов апоптоза.

Цепочка, приводящая к апоптозу, имеет вид: ионизирующая радиация → многократное повышение в тканях ОРТ → генерация оксирадикалами сигналов необратимого повреждения → действие сигнальных молекул на сенсорные структуры программы апоптоза → апоптоз.

Под лучевой болезнью человека понимают определенный комплекс проявлений поражающего действия ионизирующих излучений на организм. Эти проявления зависят от: вида облучения: общее или местное, внешнее или от инкорпорированных радиоактивных веществ; временного фактора: однократное, повторное, пролонгированное, хроническое облучение; пространственного фактора: равномерное или неравномерное облучение; объема и локализации облученного сегмента тела и поверхности кожи.

Сравнительные показатели заболеваемости по основным классам болезней у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и у всего населения России

<i>Основные классы болезней</i>	<i>Ликвидаторы на ЧАЭС на 100000 чел.</i>	<i>Население России на 100000 чел.</i>
Новообразования	742	788
Злокачественные новообразования	233	140
Болезни крови и кроветворных органов	339	94
Болезни органов пищеварения	9739	2635
Болезни органов кровообращения	6306	1472
Психические расстройства	5743	599
Болезни эндокринной системы	6036	327
Все классы болезней	75605	50783

Острая лучевая болезнь (ОЛБ) возникает в результате однократного тотального внешнего относительно равномерного облучения. В течении ОЛБ различают три периода: период формирования ОЛБ; период восстановления после ОЛБ; период исходов и последствий. Период формирования ОЛБ делится на 4 фазы: Общей первичной реакции; Кажущегося клинического благополучия (скрытая или латентная фаза); Выраженных клинических проявлений (фаза разгара болезни); Раннего восстановления.

По диапазону доз облучения выделяют 3 степени тяжести ОЛБ: ОЛБ1 (легкой) степени (1-2 Гр); ОЛБ2 (средней) степени (2-4 Гр); ОЛБ3 (тяжелой) степени (4-6 Гр); ОЛБ4 (крайне тяжелой) степени (более 6 Гр).

Фаза общей первичной реакции возникает в зависимости от дозы в первые минуты и часы. При превышении дозы 2 Гр появляются тошнота рвота, усиливающиеся после приема жидкости, исчезает аппетит. Пострадавшие испытывают чувство тяжести в голове, головную боль, общую слабость, иногда сонливость. Иногда ощущается сухость и горечь во рту. Продолжительность фазы 1-3 дня. При дозе облучения больше 10 Гр развивается шокотипное состояние, падает артериальное давление, появляется субфебрильная температура, понос. Возможно кратковременная потеря сознания, неспособность удержать позу. Из биохимических изменений можно отметить при дозах более 4 Гр повышение в крови уровня сахара, билирубина, снижение содержания хлоридов крови. Клинические проявления первой фазы ОЛБ являются не только следствием прямого повреждения радиочувствительных систем организма (лимфопения, задержка клеточного деления, уменьшение числа или исчезновение молодых форм кроветворных клеток и т.д.), но свидетельствуют о наличии сдвигов в нервно-регуляторных и гуморальных взаимоотношениях. Фаза кажущегося клинического благополучия. Через 2-4 дня симптомы первичной реакции исчезают, самочувствие больных улучшается или даже нормализуется. Продолжительность латентной фазы достигает 30 суток, но при очень больших дозах (более 10 Гр) эта фаза отсутствует. Из клинических признаков наблюдается выпадение волос.

Отмечается подавление ранних стадий сперматогенеза, выпадение цикла месячных. При исследовании крови обнаруживается лимфопения, тромбоцитопения, снижение числа нейтрофилов и ретикулоцитов. Фаза выраженных клинических проявлений. Спустя 1-4 недели после облучения самочувствие больных снова ухудшается. Нарастает слабость, повышается температура, увеличивается СОЭ. Начинается т.н. фаза разгара болезни. Возникают инфекционные осложнения, появляется кровоточивость.

Состав форменных элементов крови изменяется. В основном в крови присутствуют лимфоциты, другие элементы белой крови почти исчезают. Начинает прогрессировать анемия. Наиболее страдающей при ОЛБ является система кроветворения. В костном мозге и лимфотических узлах отчетливо выражены признаки деструкции. Отражением нарушения обмена веществ и диспептических расстройств (потеря аппетита, понос) является резкое снижение массы тела. У больных, получающих лечения, в случае благоприятного исхода, начинается фаза восстановления. Фаза восстановления. Продолжительность фазы восстановления 2-2,5 месяца. К этому времени самочувствие становится удовлетворительным. Рост волос возобновляется к 4-му месяцу. Сперматогенез восстанавливается через 4-6 месяцев. Начало фазы восстановления характеризуется нормализацией температуры, улучшением самочувствия, появлением аппетита. Исчезает кровоточивость, диспептические явления, восстанавливается масса тела. Происходит постепенная нормализация показателей крови, как следствие регенерации костного мозга. Однако анемия сохраняется, достигая максимума к 5-6-й неделе.

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) возникает в результате продолжительного облучения дозами 1-3 Гр при мощности дозы 0,001-0,003 Гр/сутки. Своеобразие ХЛБ состоит в том, что в активно пролиферирующих тканях, благодаря интенсивным процессам клеточного обновления, длительное время сохраняется возможность морфологического восстановления тканевой организации. Поэтому, элементом лечения ХЛБ является перевод работника в условия прекращения профессионального контакта с радиацией. Это позволяет сохранить трудоспособность [19].

На клеточном и молекулярном уровнях – детерминанты старения для контроля начала и прогрессирования старения, включают потерю полезных компонентов и накопление вредных факторов. Эпигенетический прогресс в области выявления различных факторов, влияющих на процесс старения и долголетия, делают акцент, как эти детерминанты влияют на продолжительность жизни *Homo sapiens*, являются современным медико-социальным инструментом, а также мультимодальным ключом междисциплинарного и межведомственного взаимодействия. Более глубокое понимание индивидуальных вариаций траекторий жизни, даже среди генетически идентичных особей, и того, как эпигеномные изменения могут способствовать этим различным траекториям, будет иметь решающее значение для нашего понимания тайн старения и здорового долголетия [19].

Все этапы, связанные с медико-биологическим направлением нейронаук и технологий — диагностика, терапия, реабилитация и профилактика неврологических и психических расстройств — имеют свои сложности, что ведет к недостаточно эффективной помощи больным. Поэтому критически важной задачей является дальнейшее развитие технологий и методик в этих областях, наряду с прорывами в накоплении фундаментальных знаний о возникновении и развитии данных заболеваний.

Установлены [20] междисциплинарные защитные механизмы аллостатической дисрегуляции в работе «когнитивного и висцерального мозга» *Homo Sapiens*, его нейроэндокринные и нейроиммунологические нейросетевые взаимосвязи, а также

эпигенетическое воздействие (перепрограммирование). Показана роль висцерального мозга в гормональной стимуляции организма. Лимбическая система обладает уникальным набором эффекторных структур. В них входит управление моторикой внутренних органов, двигательная активность для выражения эмоций и гормональная стимуляция организма. Чем ниже уровень развития неокортекса (коры больших полушарий), тем больше поведение животного зависит от лимбической системы.

Связь хронического дистресса/депрессии и снижения синтеза факторов роста опосредуется, повышением при стрессе уровня основного стресс-гормона кортизола, запускающим целый каскад нейрогуморальных изменений, что в итоге приводит к нарушениям в системе факторов роста центральной нервной системы. В развитии метаболических и нейроэндокринных нарушений принимают участие также противовоспалительные цитокины (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухолей и пр.), повышение секреции которых снижает нейротрофическую поддержку клеток и способствует их апоптозу. При стрессовой реакции происходит усиление глутаматной нейротрансмиссии (избыточный выброс глутамата и возбуждающих нейропептидов), что приводит к преждевременному апоптозу нейронов. Важную роль играет и генетическая предрасположенность («стресс-уязвимость») [20].

Мобилизация гормонов стресса и супрессорная активность регуляторных Т-клеток (Treg) – хорошо сбалансированы и в норме обеспечивают оптимальное равновесие между про- и противовоспалительными механизмами. В ряде случаев гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси может стать причиной ее последующего истощения, что в конечном итоге приводит к накоплению Treg, остающихся единственным инструментом, с помощью которого организм способен ограничивать реакцию воспаления. Избыточное накопление этих клеток можно рассматривать как своеобразную компенсаторную реакцию на истощение гормональных механизмов защиты [20].

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 [21].

Комбинированные методы ЭЭГ/ПЭТ и ПЭТ/фМРТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ/МРТ — это сочетающаяся функциональная и структурная нейровизуализация [22].

Усовершенствован способ определения плотности биоткани в патологическом очаге с помощью ПЭТ [23], содержащего устройство, измеряющее разность частот γ -квантов, одновременно поступающих на детекторы γ -излучения, отличающийся тем, что измеряется максимальная разность частот γ -квантов, одновременно поступающих на детекторы γ -излучения и по этой разности частот на основе эффекта Доплера находится скорость позитрона и пропорциональная ей плотность биоткани в патологическом очаге. Учитывая, что скорость позитрона пропорциональна плотности ткани, через которую он движется $\rho \sim V$, получаем необходимую информацию о плотности ткани в патологическом очаге [23, 24].

Высококочувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений различной этиологии является определение содержания в ликворе A β -42 амилоидного белка и тау-протеина. Для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями амнестического

типа характерно уменьшение содержания β -амилоида в ликворе уже на самых ранних стадиях болезни. Полученные значения биомаркеров позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы когнитивных нарушений [23, 24].

Убедительные доказательства указывают на наличие окна возможностей в ранней жизни, во время которого изменения в кишечной микробной колонизации могут привести к иммунной дисрегуляции, которая предрасполагает восприимчивых хозяев к заболеванию. Хотя экологические закономерности микробной сукцессии в первый год жизни были частично определены в конкретных человеческих группах, таксономические и функциональные особенности, а также пороги разнообразия, характеризующие эти микробные изменения, по большей части неизвестны. Установлены, наиболее важные связи между временной мозаикой микробной колонизации кишечника и зависящими от возраста иммунными функциями, которые зависят от них. Взаимодействие между сложной экосистемой и иммунной системой хозяина ведет к пониманию важности темпорально структурированных структур разнообразия, ключевых групп и межцарственных микробных взаимодействий для экосистемных функций имеет большой потенциал для разработки биологически обоснованных мероприятий, направленных на поддержание и/или улучшение развития иммунной системы и предупреждение заболеваний.

Кишечная микробиота играет жизненно важную роль в различных аспектах здоровья человека. Многочисленные исследования связали изменения в микробиоте кишечника с развитием различных заболеваний. Среди огромного бактериального сообщества кишечника бифидобактерии - это род, который доминирует в кишечнике здоровых грудных детей, тогда как в зрелом возрасте уровни ниже, но относительно стабильны. Наличие различных видов бифидобактерий изменяется с возрастом, от детства до глубокой старости (рисунок 1). *Bifidobacterium longum*, *B. Breve* и *B. Bifidum* как правило, доминируют у новорожденных, тогда как *B. catenulatum*, *B. Adolescentis* и, а также *B. Longum* они более распространены у взрослых. При рождении уровень бифидобактерий находится на самом высоком уровне. В случаях естественного деторождения это число наиболее велико при рождении (рис. 20).

Питательная эпигенетика может сочетаться с лекарственными средствами для синергического воздействия в целях лечения или профилактики или быть адаптирована для беременных женщин с целью снижения бремени хронических заболеваний у потомства посредством эпигенетически здоровой диеты. Дальнейшие исследования в области питания и эпигенетики может принести значительную пользу общественному здравоохранению, а персонализированное питание может стать частью медицинской программы пациента.

Биоэлементология и нутрициология мозга Homo sapiens XXI века – это комбинированное лечение с применением функциональных продуктов питания (персонализированных по содержанию макро- и микроэлементов, витаминов и клетчатки) и лекарственных препаратов (с положительным влиянием на биомикробиоту) - способных к нормализации патологически измененных биологических ритмов — перспективное направление *нейронутрициологии XXI века* [25].

Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты [25].

Функциональные продукты питания (ФПП) различные по составу, оказывают системное воздействие как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и

на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность. Включение в комбинированную схему лечения и профилактики заболеваний — функционального продукта питания обусловлено его сбалансированностью по содержанию микро- и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых мужскому и женскому организму человека как для профилактики гормональных нарушений в репродуктивной системе, так и для диетического, профилактического и функционального питания [26-28].

Исследовано [28], что в продукте функционального, диетического и профилактического питания для больных с хронической ишемией головного мозга, представляющем собой заливаемую при употреблении жидкостью смесь, изготовленную из экологического цельнозернового натурального сырья, произведенного в РФ и не содержащего генно-модифицированных организмов, содержащего высушенное зерно твердой пшеницы, термообработанное методом взрыва, арбузные семена, семена льна, расторопшу, дополнительно введены высушенные зерна ржи, термообработанные методом взрыва, растолченные частицы чечевицы, грецких и кедровых орехов, соя (в виде окары), пчелиная перга, порошок топинамбура, спирулины, ламинарии, женьшеня и каменного масла.

Компоненты находятся в следующем соотношении, г/100 г готового сухого продукта:

- 1) зерно твердой пшеницы 19,5-20,5,
- 2) зерно ржи 19,5-20,5,
- 3) соя 19,5-20,5,
- 4) чечевица 10,5-11,0,
- 5) семена льна 5,0-5,5,
- 6) расторопша 5,0-5,5,
- 7) порошок топинамбура 2,5-2,75,
- 8) арбузные семена 2,5-2,75,
- 9) грецкие орехи 2,5-2,75,
- 10) кедровые орехи 2,5-2,75,
- 11) перга пчелиная 2,5-2,75,
- 12) порошок спирулины 2,5-2,75,
- 13) порошок ламинарии 2,5-2,75,
- 14) порошок женьшеня 0,5-0,75,
- 15) порошок каменного масла 0,5-0,75.

Указанный продукт сбалансирован по содержанию микро- и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых организму человека для сохранения интеллектуальных, творческих, производственных способностей и повышения качества жизни, а также для профилактики хронической ишемии головного мозга, с помощью систематического употребления диетического, профилактического и функционального питания заявленного состава [28].

Указанные признаки являются существенными и взаимосвязаны с образованием устойчивой совокупности существенных признаков, достаточной для получения требуемого технического результата. Установлено с позиции доказательной медицины, во-первых, что более 33% граждан, страдающих психическими расстройствами личности (депрессия, тревога, немотивированные страхи), испытывают дефицит витаминов «В» в рационе повседневного питания. Во-вторых, быстрая производственная и творческая утомляемость, а также снижение интеллектуальных способностей, свидетельство дефицита железа и

недостаточное содержание витаминов В3, В6, В9 (фолиевая кислота) в организме. Фолиевая кислота способствует сохранению и частичному восстановлению краткосрочной и долгосрочной памяти, устойчивости запоминания. В-третьих, аминокислоты (в т.ч. и незаменимые) и витамины (В3, В6, В9, В12, С и др.), а также ведущие микро- и макроэлементы (магний, цинк, селен и др.) для головного мозга в организме человека не синтезируются, а поступают только с пищей и являются профилактическим базисом по поддержанию функционирования нейрометаболических и интегративных процессов высшей нервной деятельности человека посредством гармонизации биофизических, биохимических и гормональных взаимодействий в циклической системе «хронобиология - хрономедицина».

В настоящем изобретении используются способ получения функционального продукта питания с использованием инновационных технологий (патент РФ RU 2423873 С1 «Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления», приоритет от 05.04.2010) [26].

В рамках настоящего изобретения рассматривается новый следующий состав функционального продукта питания для профилактического и диетического питания, содержащий:

- во-первых, рожь 19,5-20,5% в 100 г готового сухого продукта - как базовый ФПП, необходимый для восполнения недостающих полезных веществ, так и цельнозерновой продукт - «платформа» для биосинтеза витаминов и биохимических реакций в организме женщины (эндокринной и др. систем);

- во-вторых, чечевица 10,5-11,0% в 100 г готового сухого продукта - важный источник железа и фолиевой кислоты. Она способна обеспечить до 90% суточной нормы этих веществ, необходимых человеку. Чечевица содержит большое количество сложных углеводов и аминокислот, необходимых для быстрого протекания биохимических нейрометаболических процессов в клетках мозга;

- в-третьих, впервые введена цельнозерновая экологическая без ГМО соя 19,5-20,5% в 100 г готового сухого продукта со среднего Поволжья с функциональными характеристиками, решающими поставленную техническую задачу;

- в-четвертых, введен порошок топинамбура, который содержит до 20% сухих веществ, среди которых до 80% содержится полимерного гомолога фруктозы - инулина. Топинамбур аккумулирует кремний из почвы и относится к «кремнефильным» растениям, содержание этого элемента составляет до 8% в расчете на сухое вещество. Кроме того, содержит 8 аминокислот, которые синтезируются только растениями и не синтезируются в организме человека: аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, триптофан, фенилаланин;

- в-пятых, добавлен порошок спирулины, имеющий в своем составе полноценный белок, углеводы, жиры, микро- и макроэлементы, витамины, фикоцианин, бета-каротин, линолевую кислоту и другие биологически активные компоненты. Как мощный антиоксидант спирулина предотвращает преждевременное старение в результате окислительных процессов в организме;

- в-шестых, введена ламинария, которая обладает противоопухолевой активностью, антимикробным, антибактериальным и противовирусным действием. Антимутагенным и радиопротекторным действием, а также противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. В ламинарии концентрация магния превышает таковую в морской воде в 9-10 раз, серы - в 17 раз, брома - в 13 раз. В 1 кг ламинарии содержится столько йода, сколько его

растворено в 100 000 л морской воды. Содержание полисахаридов фукоидана и ламинарина способствует профилактике и лечению сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Эти заболевания во многом зависят от баланса липидов, нарушение которого приводит к повышенной склонности к образованию атеросклеротических бляшек в сосудах. Ламинарин также оказывает гипотензивный эффект и проявляет антикоагулянтную активность, которая составляет 30% от активности гепарина;

- в-седьмых, натуральное экологическое специально переработанное (для лучшей усвояемости) каменное масло, необходимое для организма человека, вместе с другими компонентами, входящими в данный состав, для достижения профилактического базиса по поддержанию функционирования нейрометаболических и интегративных процессов высшей нервной деятельности человека, посредством гармонизации биофизических, биохимических и гормональных взаимодействий в циклической системе «хронобиология - хрономедицина».

Клинические испытания проводились в Федеральном государственном учреждении «Российский научный центр Восстановительной медицины и курортологии (ФГУ «РНЦ ВМ и К») Минздравсоцразвития РФ в период с 20.10.2009 г. по 19.03.2010 г. по договору №1389/09 от 20.10.2009. Установлены следующие клинические эффекты при употреблении функциональных продуктов питания в рекомендуемых дозах и режимах: 1) геропротекторный, 2) дезинтоксикационный, 3) пребиотический, 4) гепатопротекторный, 5) пробиотический, 6) антиоксидантное действие 7) постоянный синтез ферментов и гормонов.

Результаты клинического исследования эффективности функциональных продуктов питания с фитокомпонентами в предложенных дозах эффективно применяются в качестве диетического, пребиотического и функционального питания при ишемии головного мозга. Мозг регулирует кишечник и его микробиоту посредством нейроанатомических, иммунологических и нейроэндокринных нейросетевых путей, сообщающихся с помощью нейромедиаторов, нейропептидов или продуктов микробного происхождения, влияющих на микробиоту кишечника. Соответственно, микробиота кишечника влияет на мозг. Эти два способа формируют двунаправленную связь и взаимодействие между кишечником и мозгом (рис. 21).

Внедрение изобретений Н.П. Романчук [26-28] направлено на достижение технического результата, заключающегося в повышении диетического, функционального и профилактического воздействия ФПП на организм человека при хронической ишемии головного мозга за счет введения в рацион питания ФПП, сбалансированных по содержанию необходимых макро- и микронутриентов, витаминов и минералов, клетчатки, необходимых для диетического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга человека, а также для профилактической ревитализации вазоактивной, нейрометаболической и нейропротективной функции головного мозга человека.

Нейровизуализация в нейрофармакологии позволяет сформировать доказательную фармакологию, умения грамотного подбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств по их фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, взаимодействию лекарственных средств; настороженности к нежелательным лекарственным реакциям при заданной патологии и устранению последствий этих реакций. Категория функциональной визуализации головного мозга используется для диагностики расстройств обмена веществ на самых ранних стадиях развития заболевания [29].

Рассмотрены проблемы, связанные с распространением гравитационного поля. Показан закон изменения частоты электромагнитного излучения в гравитационном поле. Исследована

проблема квантования гравитационного поля. Найдена энергия гравитона двумя способами. Во-первых, на основе использования квантового гравитационного эйконала и лагранжиана гравитационного поля найдена энергия отдельного гравитона. Показано, что гравитон обладает массой, пропорциональной его частоте. Во-вторых, за счет отказа от симметричного тензора напряжений в составе тензора энергии-импульса найдена квантовая форма тензора энергии-импульса в уравнении Эйнштейна. Это позволило найти энергию отдельного гравитона. Оба способа нахождения энергии гравитона дали один и тот же результат. Показано, что решение уравнения Эйнштейна с использованием квантовой формы тензора энергии-импульса для определенного направления представляет собой сумму гравитационных волн и гравитона. Выяснено, что при приближении гравитона к массивным телам (двойным звездам), излучающим гравитационные волны, происходит резонансная перекачка энергии гравитационного поля этих тел в гравитоны с увеличением их массы и частоты. Это дает возможность регистрации гравитонов с помощью детектора, расположенного вблизи массивных тел. Сделано предположение, что темная энергия гравитационного поля представляет собой всю совокупность энергий гравитонов космического пространства [30].

Внедрение биокомпьютерных наноплатформ и модулей, состоящие из небольших молекул, полимеров, нуклеиновых кислот или белков / пептидов, наноплатформы запрограммированы на обнаружение и обработку внешних стимулов, таких как магнитные поля или свет, или внутренних стимулов, таких как нуклеиновые кислоты, ферменты или рН, с помощью трех различных механизмов: сборка системы, разборка системы или преобразование системы. Современные биокомпьютерные наноплатформы неопределимым для множества применений, включая медицинскую диагностику, биомедицинскую визуализацию, мониторинг окружающей среды и доставку терапевтических препаратов к целевым клеточным популяциям [31].

Основой лечения всегда является постановка правильного диагноза, поэтому многие медицинские исследования посвящены разработке новых технологий, направленных на мониторинг физического состояния человека. Здесь на помощь может прийти искусственный интеллект, имеющий в своем арсенале доступ к широкой базе историй болезней и другой упорядоченной информации. С помощью машинной обработки алгоритмов он определит задачу, просканирует нужную литературу, сопоставит множество факторов, проведет аналогии и предложит план лечения. Более того, он обеспечит индивидуализированный подход, так как примет во внимание сведения о генетических особенностях больного [32].

Современная нейрогенетика и искусственный интеллект, совершенствование новых генетических и эпигенетических исследований (прогнозов), управление многофункциональным сном и сновидениями, сохранение циркадианного, гормонального и иммунного гомеостаза, позволит в межведомственном и мультидисциплинарном взаимодействии в системе долговременного ухода (сопровождения) увеличить среднюю продолжительность в регионе и достичь всех целевых показателей активного, здорового и когнитивного долголетия ЧЕЛОВЕКА [33].

Многие биохимические процессы в гиппокампе, такие как синтез белков и нейромедиаторов, синаптическая возбудимость и высвобождение нейрогормонов, демонстрируют циркадные колебания. Циркадная регуляция локальных биохимических процессов в гиппокампе, вероятно, является механизмом, посредством которого циркадная система накладывает временную регуляцию на различные биологические функции. Разработка лекарственных препаратов, способных к нормализации патологически

измененных биологических ритмов — перспективное направление фармакологии XXI века [34].

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. Современные знания о нейрогенезе мозга и нейрональной дифференциации - будущая концепция глубокой биологии как эффективный подход к разгадке ключевых процессов нейронной регенерации.

Хронический стресс и циркадианное рассогласование запускают каскад сбоев в функционировании нейрофизиологических, нейроэндокринных и психонейроиммунных механизмов. Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт Brain Homo 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.

Гормоны, имея свои уникальные ритмы секреции, оказывают системное влияние на все органы и системы организма человека. Комбинирование математического моделирования и экспериментальных подходов показало, что эти ритмы являются результатом регуляторных процессов, происходящих на многих уровнях организма и требуют постоянного динамического уравнивания, особенно в ответ на раздражители. В исследовании показано, как такой гибридный подход был успешно применен для раскрытия сложных механизмов регуляции углеводного обмена (метаболической оси), гипоталамогипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей. Кроме того, показаны перспективы дальнейшего развития данного направления [35].

Глобальный доступ к медицинской визуализации и ядерной медицине, позволил разработке и внедрению радиопротекторной фармацевтики и диетологии [36]. Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты [36].

Основные направления мультидисциплинарных и межведомственных исследований в парадигме ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ [37]:

Виртуальная реальность в реабилитации: новинки и прототипы.

Неинвазивная стимуляция мозга при хронических нарушениях сознания.

Транскраниальная электрическая стимуляция мозга в нейрореабилитации.

Терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция в нейрореабилитации.

ТМС-картирование моторной коры: применение в нейрореабилитации.

Инструменты клинической оценки в нейрореабилитации.

Нейроиммунологические исследования.

Нейродегенеративные заболевания (новое).

Когнитивные нарушения и реабилитация (новое).

Индивидуализированный подбор ноотропной терапии.

Программа индивидуализированного подбора ноотропов под контролем ЭЭГ-мониторинга.

Исследование и разработка биосовместимых наноматериалов и наноструктурированных поверхностей для медицинских целей.

Локальная доставка биологически активных веществ.

Исследование физических свойств отдельных биомолекул и их комплексов, разработка методов визуализации на молекулярном уровне.

Прикладные исследования в области плазмоники и ближнеполевой оптики для биомедицинской диагностики.

Обогащенная биоэлементология и нутрициология мозга.

Новый нейрогенез и нейропластичность с достаточным функциональным и энергетическим питанием мозга.

Оценка комбинированного суммарного риска воздействия на мозг HOMO SAPIENS: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины.

Современные нейротехнологии ядерной медицины: радиопротекторная фармацевтика и нутрициология, радиомодуляторы и радиомитигаторы.

Нейрокоммуникации гиппокампа с «винчестерами» памяти.

Нейротехнологии ядерной медицины, новая 5P Medicine and 5G technology.

Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина «БАЯМ- 65 /22 / 77».

В исследовании [37] установлено:

-Геном-это «оборудование», с которым мы рождаемся. Наш эпигеном – химические модификации ДНК и связанных с ними белков – является «программным обеспечением», влияющим на экспрессию генов. Оба важны. Эпигеном податлив, и на его состав могут влиять факторы окружающей среды.

-Практически ничего нельзя сделать, чтобы благоприятно изменить наш геном, существует большой интерес к пониманию факторов, таких как пищевые компоненты, которые способны модифицировать наш эпигеном, чтобы установить «здоровый» транскриптом.

-Новый нейрогенез и нейропластичность зависят от достаточного функционального и энергетического питания мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов.

-Циркадные изменения при болезни Альцгеймера связаны с нарушением сна и включают фрагментацию ночного сна, повышенное бодрствование и снижение уровня дневной активности при дневной дремоте. Специфические изменения сна включают потерю медленного сна и быстрого сна.

-Положительная корреляция с оценками Mini Mental State Examination (MMSE) свидетельствует, что нарушение сна совпадает с тяжестью деменции.

-Сон выполняет восстановительную функцию в мозге и связан с сохранением памяти. Медленный сон - особенно значим для сохранения памяти. Медленные волны,

обнаруженные в ЭЭГ, имеют более низкую энергию нейронов, которая более устойчива и благоприятна для синаптической пластичности и консолидации памяти.

-Роль системы активатора плазминогена в дисфункции гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера.

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

-Внеклеточные везикулы рассматриваются как многофункциональные молекулярные комплексы, контролирующие фундаментальные и гомеостатические функции клеток. В головном мозге внеклеточные везикулы секретируют различные молекулы, связанные с функцией нейронов и нейротрансмиссией, тем самым способствуя реципрокной коммуникации между нервными клетками (например, взаимодействие нейрон-глия), синаптической пластичности и нейрональной активности.

В исследовании [37] были сделаны следующие выводы:

-Нейропластичность, нейрокоммуникации и инструменты нейрореабилитации взаимосвязаны с религиозностью *Homo sapiens*.

-Наноматериалы и новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности воздействия на brain *Homo sapiens*, работа гиппокампа с «винчестерами» памяти и состояние духовного мира человека, синхронизированы.

-Десятилетний авторский опыт внедрения результатов исследований (алгоритмы/инструменты/изобретения) позволили проведению успешной медицинской реабилитации когнитивных нарушений и увеличению (здоровой/качественной/культурной/религиозной) продолжительности жизнедеятельности.

-Культурная парадигма здоровья мозга *Homo sapiens* в десятилетнем исследовании «Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация» активизирует проникновение эволюционных и социально-когнитивных нейрокоммуникаций мозга человека в современные нейротехнологии ядерной медицины, новую 5P Medicine and 5G technology.

-Комбинированная медикаментозная платформа и обогащенная биоэлементология и нутрициология (мозга/микробиоты и генома/эпигенома), гибридная нейровизуализация и нейротехнологии ядерной медицины работают как превентивно, так и в долгосрочных программах медицинской реабилитации.

-Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют стратегическую роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений.

Стратегической задачей является профилактика комбинированного суммарного риска воздействия на мозг *Homo sapiens*: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины.

Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт Brain *Homo sapiens*, который необходим, для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности.

Выводы

Программа лечения и профилактики когнитивных нарушений и когнитивных расстройств «Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина (БАЯМ- 365 /22 / 77)» обеспечивает работу квалифицированного РАЗУМА, сопровождает создание и совершенствование не

только когнитивного потенциала МОЗГА, но и управление когнитивной реабилитацией при болезни Альцгеймера.

Эффективность стратегических мероприятий когнитивной реабилитации напрямую зависит от биоплатформы здоровой микробиоты и синхронизации работы «висцерального и когнитивного мозга».

Нейросоциологическое и нейроэкономическое сопровождение новой когнитивной реабилитации при болезни Альцгеймера потребует реинкарнации информационного взаимодействия современного ЧЕЛОВЕКА в процессе всей жизнедеятельности.

Список литературы:

1. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Романчук Н. П., Краснов С. В., Давыдкин И. Л. Доброкачественная забывчивость и деменция в старших возрастных группах // *Врач*. 2022. Т. 33. №4. С. 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>
2. 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>
3. 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>
4. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18. №8. С. 79-83.
5. 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. 163-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
6. 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>
7. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // *Врач*. 2018. Т. 29. №8. С. 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
8. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Романчук Н. П., Давыдкин И. Л., Булгакова С. В. Нарушение памяти при болезни Альцгеймера // *Врач*. 2019. Т. 30. №6. С. 10-13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
9. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Давыдкин И. Л. Некоторые аспекты функционирования мозга во сне в старших возрастных группах // *Врач*. 2021. Т. 32. №6. С. 13–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>
10. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Волобуев А. Н. Гемостаз и когнитивный мозг: 5П-медицина и хронотерапия артериальной гипертензии // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №5. С. 127-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>
11. 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>
12. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965

13. Булгакова С. В., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Новая личность и нейрокоммуникации: нейрогенетика и нейросети, психонейроиммуноэндокринология, 5P-медицина и 5G-технологии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №8. С. 202-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
14. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Природа, социум и *Homo sapiens*: новая нейросоциология и нейрокоммуникации // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №7. С.106-127. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/68/16>
15. Романчук Н. П. Мозг *Homo sapiens* XXI века: нейрофизиологические, нейроэкономические и нейросоциальные механизмы принятия решений // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
16. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С.76-102. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>
17. 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>
18. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.
19. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара, 2013. 416 с.
20. 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. 163-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
21. Романчук Н. П. Мозг человека и природа: современные регуляторы когнитивного здоровья и долголетия // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №6. С. 146-190. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/21>
22. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. От электроэнцефалографии до позитронно-эмиссионной томографии: гибридные и комбинированные методы управления когнитивным мозгом // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №28. С. 2-8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
23. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Романчук П. И. Способ определения плотности ткани патологического очага с помощью позитронно-эмиссионного томографа. Патент РФ на изобретение №2599192.
24. Volobuev A. N., Petrov E. S., Romanchuk P. I., Kuznetsov P. K. New Potential of the Positron-Emission Tomography // International Journal of Modern Physics and application. 2016. V. 3. №2. P. 39-44.
25. Романчук Н. П. Биоэлементология и нутрициология мозга// Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
26. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873.
27. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886.
28. Романчук Н. П., Романчук П. И., Малышев В. К. Продукт диетического, профилактического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга. Патент РФ на изобретение №2489038.

29. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Романов Д. В., Сиротко И. И. Нейровизуализация: структурная, функциональная, фармакологическая, биоэлементологии и нутрициологии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №10. С. 145-184. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>

30. Волобуев А. Н., Штеренберг А. М., Кузнецов П. К. Некоторые особенности взаимодействия квантов электромагнитного излучения с гравитационным полем и проблема гравитона // Вестник Самарского государственного технического университета. Серия Технические науки. 2020. Т. 28. №3. С. 90-109. <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>

31. Волобуев А. Н., Романов Д. В., Романчук П. И. Природа и мозг человека: парадигмы обмена информацией // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №1. С. 59-76. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/06>

32. Сиротко И. И., Волобуев А. Н., Романчук П. И. Генетика и эпигенетика болезни Альцгеймера: новые когнитивные технологии и нейрокоммуникации // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №2. С. 89-111. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>

33. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Булгакова С. В. Нейрогенетика мозга: сон и долголетие человека // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №3. С. 93-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/12>

34. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Волобуев А. Н. Гемостаз и когнитивный мозг: 5П-медицина и хроноterapia артериальной гипертензии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №5. С. 127-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>

35. Булгакова С. В., Романчук Н. П., Тренева Е. В. Математическое моделирование эндокринной системы // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №3. С. 132-156. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/16>

36. Романчук Н.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Волобуев А.Н., Кузнецов П.К. Нейрофизиология, нейроэндокринология и ядерная медицина: маршрутизация долголетия homo sapiens // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №4. С. 251-299. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>

37. Романов Д. В., Романчук Н. П. Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина: циркадианный стресс и нейровоспаление, нейрокоммуникации и нейрореабилитация // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №5. С. 256-312. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/35>

References:

1. Volobuev A. N., Romanchuk P. I., Romanchuk N. P., etc. (2022). Benign forgetfulness and dementia in old age groups. *Vrach*, 33(4), 29-32. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-04>

2. 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>

3. 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>

4. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian Biophysics and neuroplasticity. *Health & education in the XXI century*, 18(8). 79-83. (in Russian).

5. Romanchuk, N., Pyatin, V., Volobuev, A., Bulgakova, S., Trenev, E., & Romanov, D. (2020). Brain, depression, epigenetics: new data. *Bulletin of Science and Practice*, 6 (5). 163-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
6. 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>
7. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of "Information hunger" in peri-and postperinatal period. *Vrach*, (8), 35-36. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
8. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Davydkin, I. L., & Bulgakova, S. V. (2019) Memory impairment in Alzheimer's disease. *Vrach*, (6), 10-13. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
9. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Davydkin, I. (2021). Some aspects of brain function during sleep in older age groups. *Vrach*, 32 (6), 13–16. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>
10. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Volobuev, A. (2021). Hemostasis and Cognitive Brain: 5P-Medicine and Chronotherapy of Arterial Hypertension. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 127-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>
11. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
12. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965. (in Russian).
13. Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2021). New Personality and Neurocommunication: Neurogenetics and Neural Networks, Psychoneuroimmunoendocrinology, 5P Medicine and 5G Technologies. *Bulletin of Science and Practice*, 7(8), 202-240. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
14. Pyatin, V., Maslova, O., & Romanchuk, N. (2021). Nature, Society and Homo sapiens: a New Neurosociology of Neurocommunication. *Bulletin of Science and Practice*, 7(7), 106-127. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/68/16>
15. Romanchuk, N. P. (2021). Brain *Homo sapiens* XXI century: neurophysiological, neuroeconomic and neurosocial decision-making mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9). (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
16. Volobuev, A. N., & Romanchuk, P. I. (2019). Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Bulletin of science and practice*, 5(4). 76-102. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>
17. Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I. (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>
18. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannaya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara. 34. (in Russian).
19. Romanchuk, P., Volobuev, A., & Sirotko, I. (2013). Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. Samara. (in Russian).
20. Romanchuk, N., Pyatin, V., Volobuev, A., Bulgakova, S., Trenev, E., & Romanov, D. (2020). Brain, depression, epigenetics: new data. *Bulletin of Science and Practice*, 6 (5). 163-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>

21. Romanchuk, N. (2021). Human Brain and Nature: Current Cognitive Health and Longevity Regulators. *Bulletin of Science and Practice*, 7(6), 146-190. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/21>
22. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of cognitive brain control. *Bulletin Health and education in the XXI century*, 19(28), 2-8. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
23. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., & Romanchuk, P. I. Method of determining density of tissue of abnormal focus by using positron emission tomography. Patent 2599192. (in Russian).
24. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Romanchuk, P. I., & Kuznetsov, P. K. (2016). New Potential of the Positron-Emission Tomography. *International Journal of Modern Physics and application*, 3(2), 39-44.
25. Romanchuk N. P. (2021). Bioelementology and nutritionology of the brain. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9). (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
26. Romanchuk, N. P. Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobrenenie №2423873.
27. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886.
28. Romanchuk N. P. Romanchuk P. I., & Malyshev V. K. Product diet, preventive and functional nutrition for chronic cerebral ischemia. Patent 2489038.
29. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Volobuev, A., Bulgakova, S., Romanov, D., & Sirotko, I. (2021). Neuroimaging: Structural, Functional, Pharmacological, Bioelementology and Nutritionology. *Bulletin of Science and Practice*, 7(10), 145-184. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>
30. Volobuev, A. N., Shterenberg, A. M., & Kuznetsov, P. K. (2020). Some features of an interaction of electromagnetic radiation quanta with a gravitational field and a problem of graviton. *Bulletin of Samara State Technical University. Series "Technical Sciences"*, 3(28), 90-109. <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>
31. Volobuev, A., Romanov, D., & Romanchuk, P. (2021). Nature and Human Brain: Information-sharing Paradigms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(1), 59-76. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/06>
32. Sirotko, I. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2021). Genetics and Epigenetics of Alzheimer's disease: new Cognitive Technologies and Neurocommunication. *Bulletin of Science and Practice*, 7(2), 89-111. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>
33. Volobuev, A., Romanchuk, N., & Bulgakova, S. (2021). Brain Neurogenetics: Human Sleep and Longevity. *Bulletin of Science and Practice*, 7(3), 93-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/12>
34. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Volobuev, A. (2021). Hemostasis and Cognitive Brain: 5P-Medicine and Chronotherapy of Arterial Hypertension. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 127-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>
35. Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Treneva, E. (2022). Mathematical Modeling of the Endocrine System. *Bulletin of Science and Practice*, 8(3), 132-156. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/16>

36. Romanchuk, N., Bulgakova, S., Treneva, E., Volobuev, A., & Kuznetsov, P. (2022). Neurophysiology, Neuroendocrinology and Nuclear Medicine: Homo sapiens Longevity Routing. *Bulletin of Science and Practice*, 8(4), 251-299. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>

37. Romanov, D., & Romanchuk, N. (2022). Alzheimer's Disease and Nuclear Medicine: Circadian Stress and Neuroinflammation, Neurocomplication and Neurorehabilitation. *Bulletin of Science and Practice*, 8(5), 256-312. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/35>

Работа поступила
в редакцию 25.04.2022 г.

Принята к публикации
28.04.2022 г.

Ссылка для цитирования:

Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Маслова О. А., Пятин В. Ф., Романов Д. В. Проблемы ядерной медицины и когнитивной реабилитации // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №6. С. 308-350. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33>

Cite as (APA):

Volobuev, A., Romanchuk, N., Maslova, O., Pyatin, V., & Romanov, D. (2022). Nuclear Medicine Problems and Cognitive Rehabilitation. *Bulletin of Science and Practice*, 8(6), 308-350. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33>