

УДК 616.83/.85:616.43/57

https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15

**БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И МЕЛАТОНИН/ТЕСТОСТЕРОН/ЭСТРОГЕНЫ:  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ  
МАРШРУТИЗАЦИЯ ДОЛГОЛЕТИЯ**

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

©**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

**ALZHEIMER'S DISEASE AND MELATONIN/TESTOSTERONE/ESTROGENS:  
NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEUROENDOCRINOLOGICAL ROUTING  
OF LONGEVITY**

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

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

*Аннотация.* Болезнь Альцгеймера — это эволюционная, генетическая и эпигенетическая маршрутизация *Homo sapiens*, с внедрением реабилитационной программы «БАЯМ – 365/22/77» (Alzheimer's Disease & Nuclear Medicine) и медико-социальными нейрокоммуникациями и сопровождениями (НИИ «Нейронаук», 2022). Инновационные методы нейромодуляции в комбинированной нейроэндокринной терапии/реабилитации (медикаментозные, нефармакологические и др.) прогнозируют защиту старения головного мозга. Для восстановления циркадианной нейропластичности мозга внедрена мультимодальная схема: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность. Разработан и внедрен комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств. Биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, являются самыми сильными синхронизирующими сигналами для циркадианной системы и оптимальной работы мозга *Homo sapiens*. Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Половые гормоны

оказывают многочисленные защитные и антиоксидантные действия во взрослом мозге, увеличивая нервную функцию и устойчивость и способствуя выживанию нейронов. По мере старения организма происходит относительно быстрая потеря гормонов яичников у женщин после менопаузы и постепенное, но действительно значительное снижение тестостерона у мужчин. Репродуктивное старение как у мужчин, так и у женщин оказывает негативное влияние на нервную функцию и представляет собой значительный возрастной фактор риска нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера. Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека. Время начала терапии экзогенными эстрогенами также высоко достоверно ассоциировалось с риском деменции: если заместительная гормональная терапия начиналась в первые 5 лет после наступления менопаузы, риск развития болезни Альцгеймера был существенно ниже. Кроме того, эстрогены действуют в головном мозге, регулируя широкий спектр поведения и физиологических функций у обоих полов.

*Abstract.* Alzheimer's disease is the evolutionary, genetic and epigenetic routing of *Homo sapiens*, with the introduction of the ADNМ - 365/22/77 (Alzheimer's Disease & Nuclear Medicine) rehabilitation program and medical and social neurocommunications and accompaniments (Research Institute of Neuroscience, 2022). Innovative neuromodulation methods in combined neuroendocrine therapy/rehabilitation (drug, non-pharmacological, etc.) predict the protection of brain aging. To restore circadian neuroplasticity of the brain, a multimodal scheme was introduced: circadian glasses, functional nutrition and physical activity. A combined and hybrid cluster has been developed and implemented in the diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of cognitive impairment and cognitive disorders. Bioelectromagnetic characteristics of light exposure to the visual analyzer, is the strongest synchronizing signal for the circadian system and optimal operation of *Homo sapiens* brain. Optimization of neurobiological and chronomedicine processes is possible with the circadian production of melatonin and ensuring its long-term concentration in the human body. Sex hormones have numerous protective and antioxidant effects in the adult brain, increasing neural function and resistance and promoting neuronal survival. As the body ages, there is a relatively rapid loss of ovarian hormones in women after menopause and a gradual but indeed significant decrease in testosterone in men. Reproductive aging in both men and women has a negative effect on neural function and represents a significant age-related risk factor for neurodegenerative diseases, primarily Alzheimer's disease. A key positive factor in all studies is the age of initiation of menopausal hormone therapy, early initiation of menopausal hormone therapy is protective against Alzheimer's disease. Neuroendocrinological multimodal methods make it possible to significantly increase the duration of an active and high-quality healthy life of a person. The start time of exogenous estrogen therapy was also highly significantly associated with the risk of dementia: if hormone replacement therapy began in the first 5 years after the onset of menopause, the risk of developing Alzheimer's disease was significantly lower. In addition, estrogens act in the brain, regulating a wide range of behaviors and physiological functions in both sexes.

*Ключевые слова:* болезнь Альцгеймера, деменция, сексуальность, сексуальное старение, БАЯМ, когнитивное здоровье.

**Keywords:** Alzheimer's disease, dementia, sexuality, sexual aging, ADNM, cognitive health.

Целью настоящего исследования является изучения комбинированных и гибридных алгоритмов/схем/инструментов/технологий повышения, как эффективности внедрения новых методов нейрофизиологической и нейроэндокринологической маршрутизации долголетия, так и программ «БАЯМ – 365/22/77» (Alzheimer's disease & nuclear medicine) для достижения долгосрочной минимизации побочных эффектов у *Homo sapiens*.

Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность.

Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические исследования показывают, что женские половые гормоны обладают нейропротекторным действием, предотвращая снижение когнитивных функций во время старения. Открытие, что области мозга, участвующие в обучении и памяти, такие как гиппокамп и префронтальная кора, различаются по структуре и функциям у разных полов, открывает окна мультидисциплинарных терапевтических и реабилитационных возможностей. Половые гормоны играют роль: в познании и принятии решений; совершенствовании профессионализма и новых открытиях; в формировании новой ЛИЧНОСТИ и сохранении вида *Homo sapiens*; в синхронизации парадигмы обмена информацией.

Три области головного мозга наиболее подвержены патологическим изменениям при стрессе – гиппокамп, префронтальная часть коры головного мозга и мозжечковая миндалина. Эти области отвечают за интерпретацию стрессовых переживаний и соответствующую ответную реакцию. Гиппокамп (библиотека памяти) — наиболее стресс-чувствительная область мозга вследствие того, что в ней находится большое количество рецепторов к глюкокортикоидам (Рисунок 1). Продолжительное время мозг человека рассматривали как статическую, не изменяющуюся структуру, однако, современные нейробиологические и нейрофизиологические исследования показали, что это чрезвычайно динамичная система, способная к морфологическим изменениям на разных уровнях. При стрессе и депрессии отмечаются выраженные ультраструктурные и макроморфологические повреждения нервной ткани, которые частично обратимы.

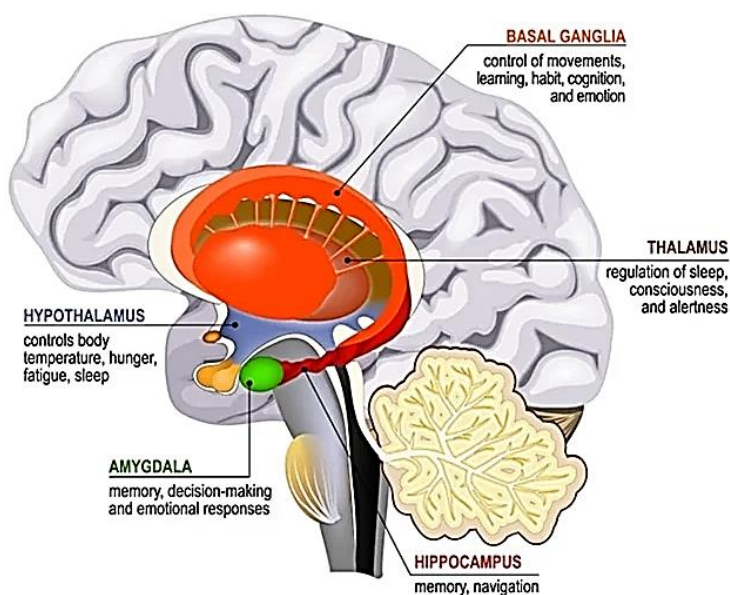


Рисунок 1. Мозг человека и «библиотека» памяти: центральный винчестер нейрокоммуникаций и когнитивная парадигма долголетия

Этот феномен — нейродегенерации и последующей частичной репарации нервной ткани, получил название нейрональной пластичности (нейропластичности). При стрессе и депрессии наблюдаются такие проявления нейрональной пластичности, как нарушения структуры и функции дендритов: их укорочение, уменьшение числа шипиков и синаптических контактов, а также гибель нервных и глиальных клеток. Основной причиной повреждения и гибели клеток мозга при стрессе считают избыток гормонов стресса, прежде всего кортизола. Восстановление функций связано с реорганизацией и образованием новых синапсов, удлинением и разрастанием дендритов и аксонов, а также с нейрогенезом, т. е. образованием новых нервных элементов из стволовых клеток.

Болезнь Альцгеймера — это эволюционная, генетическая и эпигенетическая маршрутизация *Homo sapiens*, с внедрением реабилитационной программы «БАЯМ – 365/22/77» (Alzheimer's disease & nuclear medicine) и медико-социальными нейрокоммуникациями и сопровождениями (НИИ «Нейронаук», 2022). Поэтому стратегическим является разработка и внедрения комбинированных и гибридных алгоритмов/схем/инструментов/технологий повышения, как эффективности внедрения новых методов нейрофизиологической и нейроэндокринологической маршрутизации долголетия, так и достижения долгосрочной минимизации побочных эффектов у *Homo sapiens*.

На уровне подсознания могут осуществляться любые условно-рефлекторные реакции (в том числе и возникающие с участием второй сигнальной системы). Еще до включения сознания мозг способен анализировать любые (в том числе словесные) сигналы. Это свидетельствует о том, что и сознательные, и так называемые подсознательные проявления высшей нервной деятельности человека могут осуществляться одними и теми же структурами целого мозга, а не какого-нибудь его отдела (Рисунок 1).

Данное заключение подтверждается тем, что т. н. «вторичный биоэлектрический ответ», который, по-видимому, отражает процессы анализа и переработки информации и принятия решения, осуществляющиеся бессознательно, может быть зарегистрирован в любом отделе мозга. Судя по характеру биоэлектрической активности мозга, разница между осознанными и неосознанными реакциями состоит в степени «глобальности» активации мозга, зависящей от количества вовлеченных в реакцию его нейрональных структур (Рисунок 2). Если в реакцию вовлекается относительно небольшое количество нейронов коры и подкорки, то такие реакции протекают как подсознательные. В случае, если в ответную реакцию вовлекается вся гигантская суперсистема нейронных «ансамблей» коры и подкорки и, следовательно, реакция протекает при «глобальной» активации всей ЦНС, то она осуществляется с участием сознания [1].

Нейрокоммуникации ЧЕЛОВЕКА, осуществляющиеся на уровне подсознания, являются более «экономичными» [1]. Это подтверждается тем, что подсознательные (автоматизированные) реакции являются и наиболее быстрыми ответными реакциями, латентные периоды которых намного меньше, чем латентные периоды реакций, протекающих с включением сознания. Подсознательные реакции не обязательно возникают по «шаблону». Даже при полностью автоматизированных реакциях подсознательно происходят вероятностная оценка обстановки и такое же прогнозирование каждого последующего действия. Это свидетельствует о том, что даже при включении относительно небольшого количества нейронов, мозг способен работать по принципу вероятностного прогнозирования событий среды (и на основе принципов, которые осуществляются при эвристическом программировании). Сознание включается вследствие активации ретикулярной формацией огромного количества структур мозга. Однако ретикулярная формация представляет собой



лишь определенное звено в рассмотренной цепи процессов. Ретикулярная формация подчиняется командам, сформированным в коре большого мозга в результате первичного анализа и оценки каждого пришедшего сигнала. Взаимоотношение между нейрофизиологическими процессами, лежащими в основе подсознательных и сознательных реакций в микроинтервалах времени — в момент пробуждения спящего и включения сознания, которое наступает при поступлении в мозг биологически значимой для организма информации — лишь дидактический прием, необходимый, чтобы рассматривать каждое явление в известной мере изолированно от другого.



Рисунок 2. Сознание и подсознание

Аккумулятивный мозг жизненный опыт, ушедший в подсознание, составляет основу индивидуальной, т. е. присущей лишь данному субъекту, оценки воздействий окружающей среды. Все внешние влияния воспринимаются через призму индивидуального опыта. Подсознательные реакции, как и все другие формы поведения и психической деятельности, подчинены закону причинно-следственных отношений. Такова природа интуиции, догадок, творческого озарения, «предчувствий», в основе которых лежат прошлый опыт субъекта и воздействующие на него в настоящий момент влияния окружающей и внутренней среды. Все сказанное не оставляет места для мистических толкований природы подсознания, опровергая идеалистические представления.

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 [1].

Современное понимание механизмов функционирования генома, эпигенома, их взаимоотношений с факторами окружающей среды повышает точность диагностики заболеваний, позволяет разрабатывать персонализированные функциональные диеты и выявлять среди известных или вновь созданных лекарственных средств те, которые имеют эпигеномную направленность [1].

Понимание управления эпигенетической регуляцией является ключевым для объяснения и модификации процесса старения и активного долголетия как организма человека в целом, так и головного мозга в частности [1].

Наряду со многими физиологическими изменениями при нормальном старении, меняется и сон. Возрастные изменения сна включают в себя: сокращение продолжительности ночного сна, увеличение частоты засыпаний днем, увеличение количества ночных пробуждений и времени, проведенного без сна в течение ночи, снижение фазы медленного сна и др. Большинство этих изменений происходят в возрасте между молодым и средним и остаются неизменными у пожилых. Кроме того, циркадианная система и гомеостатические механизмы сна становятся менее устойчивыми при старении. Уровень и характер секреции гормонов, действующих на сон, изменяются при нормальном старении, что оказывает влияние на процессы сна и бодрствования. Показатели сна взаимосвязаны и/или зависят от образа жизни, полиморбидности (соматическая, психологическая), полипрагмазии, эпигенетических (социальных, экономических, экологических, и др.) факторов. Увеличение средней продолжительности жизни человека и нейроэндокринные изменения при физиологическом и патологическом старении, с одной стороны, эпигенетические факторы и электромагнитная информационная нагрузка/перегрузка, с другой стороны, внесли существенный вклад в циркадианную природу нейросетевого взаимодействия головного мозга человека с искусственным интеллектом.

Новая ЛИЧНОСТЬ, определяет главную цель — это стремление улучшить качество и количество сна, улучшить социальную поддержку и способствовать позитивному взгляду на жизнь, поддерживать здоровое питание, избегать курения и регулярно заниматься умеренной физической активностью. Что касается физической активности, то нет необходимости становиться экстремальным спортсменом, и умеренная физическая активность имеет преимущества для мозга и тела (организма). Для того чтобы изменить траектории психического и физического здоровья, важно сосредоточиться на использовании целенаправленных поведенческих методов лечения наряду с лечением, включая фармацевтические препараты, которые «открывают окна пластичности» в головном мозге и способствуют эффективности поведенческих вмешательств.

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.

Дальнейшее структурно-функциональное и когнитивное развитие мозга потребует количественного и качественного обеспечения новых инструментов биоэлементологии и нутрициологии мозга [2].

Новые инструменты биоэлементологии и нутрициология мозга востребованы не только в эндокринологии, кардиологии, гериатрии, неврологии и психиатрии, но и в долгосрочной работе квалифицированного РАЗУМА и в НЕЙРОЭКОНОМИКЕ [2].

Новое понимание механизмов, лежащих в основе действия макро- и микроэлементов на мозг и ось микробиота-кишечник-мозг будут содействовать разработке пищевых вмешательств, направленных на оптимизацию функции мозга и профилактику или лечение нейродегенеративных расстройств и других возрастных состояний.

Реабилитация семи наиболее распространенных недостатков микроэлементов—железа, цинка, меди, селена, кобальта, хрома и йода — может повысить мировой IQ, нейрокоммуникации когнитивного мозга и интеллектуальное развитие *Homo sapiens* в XXI веке [2].

Биоэлементология и нутрициология мозга *Homo sapiens* XXI века — это комбинированное лечение с применением функциональных продуктов питания (персонифицированных 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 [2].

В исследованиях Н. П. Романчук [2] 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 [2].

Многоуровневые и межнейронные взаимодействия — ведущий фактор формирования высших психических функций и саморазвития личности. Циркадианный гомеостаз регулирует и синхронизирует функции взрослых стволовых клеток и их изменения во время старения, а также модулирует их внешние и внутренние механизмы. Циркадные часы синхронизируют клеточную физиологию с ежедневными изменениями окружающей среды, и могут как положительно, так и отрицательно, влиять на физиологические процессы.

Циркадианное начало сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) часто показывает изменение времени суток, и связано с системой молекулярных часов [3]. Острый инфаркт миокарда или желудочковая аритмия (желудочковая тахикардия), возникает в основном рано утром. Многочисленные биохимические и физиологические параметры показывают циркадный ритм, который может объяснить суточные вариации сердечно-сосудистых событий. К ним относятся колебания артериального давления, активность вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой оси, каскад свертывания крови, сосудистый тонус и внутриклеточный метаболизм кардиомиоцитов. Новое понимание молекулярных и клеточных путей, по которым сердечно-сосудистые события происходят в суточном колебательном паттерне, поможет создать новый терапевтический подход к лечению ССЗ. Продолжаются исследования [3] 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.

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 [3].

Разработка лекарственных препаратов, способных к нормализации патологически измененных биологических ритмов — перспективное направление фармакологии XXI века [3].

В исследовании [3] были сделаны следующие выводы:

Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности.

Нейрогенетика является центром мультидисциплинарных и межведомственных исследований, использующих передовые методы, с участием 5P Medicine and 5G technology.

Генетическая регуляция сна через циркадную систему, влияние дисрегуляции экспрессии генов на метаболические функции, актуализировали роль циркадных часов в управлении сердечно-сосудистой и нервной системами, микробиотой кишечника, онкологией и старением.

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.

БДГ-сон — это высокоактивное психическое состояние, связанное со сновидениями, приостановленной терморегуляцией и вегетативными нарушениями. Продолжительность БДГ-сна отрицательно связаны, со смертностью от всех причин. Это открытие подчеркивает важность персонализированного управления сном в общинных популяциях.

Биологический пол является важным фактором для перевода циркадной биологии в клиническую кардиологию. Циркадианная вариабельность реактивности кровеносных сосудов и активности факторов свертывания крови способствует развитию утренней гиперкоагуляции. Циркадный ритм оказывает влияние на активацию процессов свертывания крови в утренние часы с прогрессирующей активацией фибринолиза вплоть до полудня.

Суточные изменения вязкости крови, плазмы и гематокрита с акрофазой в утренние часы создают определенный фон, который в сочетании с другими факторами риска — колебаниями артериального давления, изменением уровня глюкозы — способствует развитию острой ишемии головного мозга, а в определенных случаях утренние изменения гемостаза могут быть решающим фактором возникновения ишемического инсульта. Современная хроноterapia — перспективный метод повышения эффективности лечения, для обоснованной реализации которого требуется оценка индивидуальных особенностей фазы циркадианных ритмов.

Новое понимание молекулярных и клеточных путей, по которым сердечно-сосудистые события происходят в суточном колебательном паттерне, поможет создать новый терапевтический подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Циркадианная дозировка лекарственного препарата в ночное время при артериальной гипертонии может снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследовано [4], что циркадианный стресс вызывает дисрегуляцию «программного обеспечения» Brain Homo Sapiens, с последующим нарушением работы «когнитивного» и «висцерального» мозга. Циркадные ритмы организма запрограммированы системой циркадных генов. Циркадианные часы и циркадная система — являются биофизическим и биохимическим регулятор иммунной защиты. Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт «биокомпьютера» для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности. Хронотерапевтические и психохронобиологические стратегии защиты от воздействия циркадианного стресса на различные группы и категории населения, позволяют заблокировать переход когнитивных нарушений в когнитивные расстройства [4]. Современные технологии искусственного интеллекта способны на многое, в том числе прогнозировать когнитивные нарушения и когнитивные расстройства, с помощью комбинированной и гибридной нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др., с целью начала своевременной и эффективной реабилитации brain *Homo sapiens* [4].

В исследовании [4], показана актуализация современных регуляторных платформ когнитивного здоровья и долголетия: от базовых - ведения здорового образа жизни (ЗОЖ), сохранение достаточной физической активности, обеспечение функционально-



сбалансированного здорового питания, до классических – маршрутизация сопряженности генетики и эпигенетики Homo Sapiens, управление циркадианным комплексом «сон-бодрствование», формирование здоровой биомикробиоты, защитное обновление электромагнитной информационной нагрузки/перегрузки, с переходом к следующей нейрокоммуникативной платформе — модели многоуровневого, мультипарадигмального и междисциплинарного обмена информацией, развитие современного нейробыта и нейромаркетинга, совершенствование 5P Medicine and 5G technology.

В исследовании [4], рассмотрены следующие проблемы: Современная иерархия человеческих потребностей. Когнитивный мозг и половые гормоны. СОН и старение. Функционально-сбалансированное питание человека. Микробиота и иммунный гомеостаз. Управление нейропластичностью и биологическим возрастом человека.

В исследовании [5] установлено, что за новый семилетний период сформировалась новая ЛИЧНОСТЬ функционирующая на трех платформах: первая — искусственный интеллект и информационная перегрузка, вторая – хронический стресс и депрессии, третья – самоактуализация индивидуальной религиозности. Религиозность играет одну из главных ролей в динамике процесса самореализации. Индивидуальная религиозность определяется зрелым человеком как сложное, интегративное социально психологическое свойство личности, обусловленное наличием у нее особой парадигмы восприятия мира, как сотворенного Богом, и включающее в себя когнитивный, эмоциональный, поведенческий, идентификационный и ценностный компоненты. 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 [5]. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность [5].

Аккумуляированный мозгом жизненный опыт, ушедший в подсознание, составляет основу индивидуальной, т. е. присущей лишь данному субъекту, оценки воздействий окружающей среды. Все внешние влияния воспринимаются через призму индивидуального опыта. Подсознательные реакции, как и все другие формы поведения и психической деятельности, подчинены закону причинно-следственных отношений [5]. Такова природа интуиции, догадок, творческого озарения, «предчувствий», в основе которых лежат прошлый опыт субъекта и воздействующие на него в настоящий момент влияния окружающей и внутренней среды. Все сказанное не оставляет места для мистических толкований природы подсознания, опровергая идеалистические представления.

Внутренний язык, названный «ментальным», который дает каждому рефлексивную мысль, способность говорить с самим собой и таким образом повторять за другим информацию, полезную для его жизни [6]. Эта рефлексивная мысль прочно связана с сознанием себя и своего тела, чтобы существовать, быть живой сущностью мира со своей историей, памятью, чувствами и проектами. Даже там самосознание: «Я» появляется поздно в жизни индивида, в детстве и даже в подростковом возрасте. Способность мыслить предшествует реализации языка [6].

Когда мы говорим с самим собой, внутренняя вербализация стимулирует те же самые интеллектуальные кортикальные зоны, что и при выражении словом с запросом движущих

путей, но и моторика, которая стимулирует голосовые связки, была бы ингибирована мозгом, предотвращая испускание звуков голоса.

Таким образом, не было бы существенной разницы говорить и говорить самому себе (в смысле менталитета), в обоих случаях области языка запрашиваются (Рисунок 3) [6]. Мы говорим сами с собой, чтобы усилить нашу способность к анализу и разрешению проблем, но эта деятельность не нужна для мышления и даже, может быть, не фатальна в восприятии более освещенного мира. Является ли разговор с самим собой единственным способом мышления?

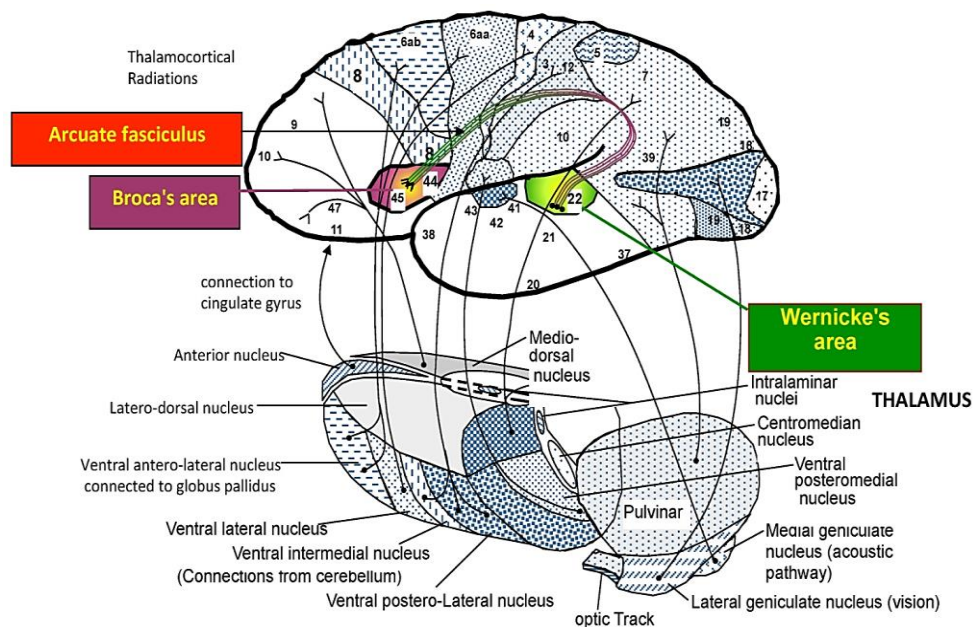


Рисунок 3. Мозг, языковая область и таламические связи [6]

Долгое время полагали, что в основе сознания лежит деятельность высшего отдела центральной нервной системы — коры полушарий большого мозга, в то время как подсознательные реакции — это реакции, осуществляемые низшими уровнями центральной нервной системы: спинным мозгом и стволовыми отделами головного мозга. Однако выяснилось, что мозг работает как единое целое, не разделяясь на «этажи». Кора больших полушарий может принимать участие во всех рефлекторных реакциях. Поэтому важным является решение вопроса: чем отличаются процессы, лежащие в основе возникновения сознания от тех, которые осуществляются на подсознательном уровне. Ответ на этот вопрос имеет существенное методологическое значение.

Сознание и подсознание — это две части одного целого, имя которому Разум. Местоположение разума в головном мозге. Не смотря на все многочисленные достижения и открытия человечества, мозг и разум изучены к настоящему моменту плохо, хотя то, что уже известно многое объясняет. Ученые объясняют деятельность мозга наличием в нем нейронов и связей между ними. Кроме того, уже доказано, что мозг можно тренировать как и мышцы, что дает само по себе огромные возможности для человека. Мозг, как физиологический орган, учеными был рассмотрен подробно, но это не значительно помогло продвинуться в том, что же такое разум и как он работает.

Разум представляет собой совокупность двух взаимосвязанных систем: сознания и подсознания. Эти две системы работают в паре, но всегда одна из них берет на себя контроль и управление. Сознание — это совокупность знаний. Только знания здесь стоит рассматривать,

как вся полученная информация с момента рождения. Сознание отдельного человека, конечно, зависит от обобщенного сознания человечества. Но при этом, сознание человека может влиять на сознание других людей, а значит и на сознание человечества в целом. В этом и заключается эволюция сознания человечества. Именно сознание формирует картину мира человека. Твое сознание, твоя совокупность знаний определяет, как ты будешь жить, что делать, а кроме того, какие знания получать в дальнейшем. На базе имеющегося уровня знаний формируются различные убеждения, стереотипы, формы общения, привычки и восприятие себя самого. Получается, что сознание определяет не только картину мира, но и самовосприятие или внутреннюю картину. Это обычно называют самоосознанием.

Сравнивая себя с другими, человек может определить, что он лучше или хуже кого-то, но все это на самом деле решается на уровне сознания. Здесь проявляет себя одно всем известное качество сознания, имя которому Эго. Оно защищает сознание, и делает это порой агрессивно. В целом, именно из-за этого, Эго мешает человеку, так как мешает поступлению новой информации, а значит и блокирует развитие.

Подсознание — часть разума, которая находится как бы на заднем плане, за сознанием (под сознанием). Сознание и подсознание находятся в постоянной взаимосвязи. Подсознание отвечает за память и за действия, выполняемые в автоматическом режиме. Все привычки человека хранятся в подсознании.

Оптимизация [7], нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Внедрение результатов исследования Романчук Н.П. (2010, 2013, 2016, 2017), позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианнные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианнные очки, функциональное питание и физическая активность [7].

В исследовании [8], сделаны следующие выводы:

1. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг-глаза-сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений.

2. Биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, является самым сильным синхронизирующим сигналом для циркадианной системы и оптимальной работы *Homo sapiens* brain.

3. Более глубокое знание многих взаимодействий между глазом, мозгом и сердечно-сосудистой системой являются ключевыми для эффективной профилактики и нейрореабилитация когнитивных нарушений.

4. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта и циркадианнные очки в комбинированной схеме светотерапии являются современными инструментами профилактики когнитивных нарушений и здорового старения *Homo sapiens* brain.

5. Разработан и внедрен комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств [9].

Исследовано [8], что биоэлектромагнетизм света и нейронные сети мозга – это, адаптация и оптимизация условий внешнего и внутреннего освещения (тип, характер, длительность) для улучшения работы когнитивного мозга (Рисунок 4). Homo Sapiens brain работает в 24-часовой биоэлектромагнитной среде. Свет является самым сильным синхронизирующим сигналом для циркадной системы, и поэтому большинство биологических и психологических ритмов внутренне синхронизированными, что важно для оптимальной работы *Homo sapiens* brain. Циркадные нарушения сна-бодрствования и хроническое циркадное рассогласование, часто наблюдаемые при психиатрических и нейродегенеративных заболеваниях, могут быть эффективными в нейрореабилитации когнитивных нарушений [8].

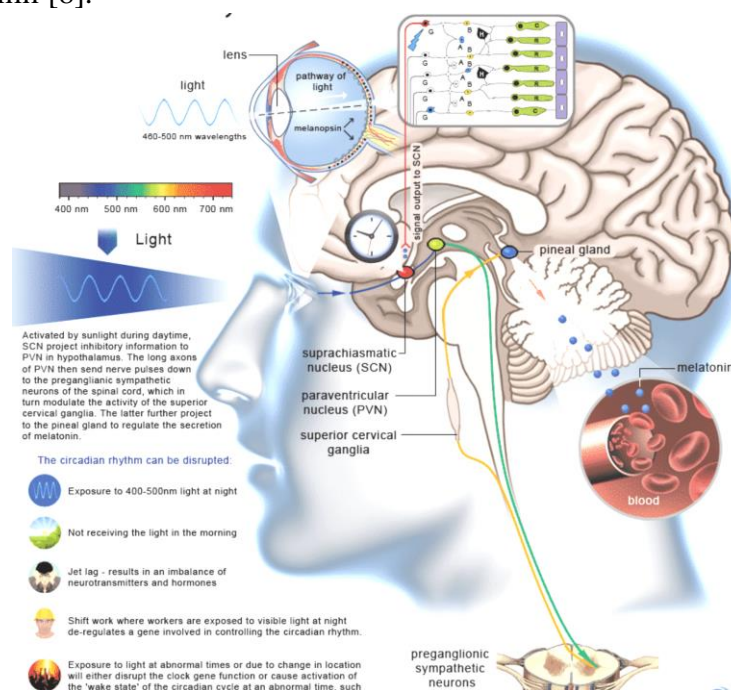


Рисунок 4. Нейробиология и нейрофизиология циркадианной системы

Благотворное влияние на циркадианную синхронизацию, качества сна, настроение и когнитивные показатели - зависят от времени, интенсивности и спектрального состава светового воздействия. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг-глаза-сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений [8]. Контроль и лечение сосудистых факторов риска и эндокринных нарушений позволяет снизить распространенность длительной нетрудоспособности среди пожилого населения. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта, позволяют понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы нейрореабилитации и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья. Для восстановления циркадианной нейропластичности мозга внедрена мультимодальная схема: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [8]. Разработан и внедрен комбинированный и гибридный кластер в диагностике,



лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств [9].

Конструкция «когнитивного резерва» представляет собой набор переменных, включая интеллект, образование и умственную стимуляцию, которая предположительно позволяет мозгу адаптироваться к основным патологиям, поддерживая когнитивную функцию, несмотря на лежащие в основе нейронные изменения. *Brain Homo sapiens* также указывает на устойчивость к нейропатологическим повреждениям и может быть определен как способность оптимизировать или максимизировать производительность за счет эффективного набора нейронных сетей и/или альтернативных когнитивных стратегий. Познание в детском возрасте, уровень образования и занятия для взрослых — все это, независимо друг от друга способствует формированию когнитивного резерва [9].

Разработан и внедрен [9] комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

Исследование [10], «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 [10].

Взаимодействие новых коммуникационных технологий и категорий «Здоровье» и «Долголетие» достигаются при обмене целевой и стратегической информацией через всю жизнь [11]. Эволюционная генетика и эпигенетика 21 века, с одной стороны, и искусственный интеллект и виртуальная реальность, с другой, позволили использовать многофункциональный сон, для нейрореабилитации висцерального и когнитивного мозга. Внедрение новых компетенций психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют стратегическую роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений. Внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, будут способствовать развитию современного нейробыта и нейромаркетинга [11]. «Информационная пандемия» — это новый вызов социуму, его готовность «сотрудничать» в ближайшей и отдаленной перспективе [11].

Секвенирование генома человека стало важной научной вехой, которая произвела революцию в биологии и медицине. Проект «Геном человека» — это нейрогенетическая маршрутизация с XX в XXI век, многочисленные открытия благодаря сотрудничеству между проникательными клиницистами и технически инновационными фундаментальными учеными [12]. Геномная инженерия, редактирование генома и редактирование генов относятся к модификациям (вставкам, делециям, заменам) в геноме живого организма. Современное редактирование генома основано на кластеризованных регулярно чередующихся коротких палиндромных повторах и ассоциированном белке 9 (CRISPR-Cas9). У прокариот CRISPR-Cas9 — это адаптивная иммунная система, которая естественным образом защищает клетки от вирусных инфекций ДНК. CRISPR-Cas9 был модифицирован для создания универсальной технологии редактирования генома, которая имеет широкий спектр применений в медицине, сельском хозяйстве и фундаментальных исследованиях функций генов [12].

СОН является главным инструментом и механизмом в формировании когнитивной памяти, ее количественном и качественном объеме, интеграции перехода на качественно новый уровень саморазвития и самосовершенствования, позволяющий создавать новый интеллектуальный «квалификационный РАЗУМ» [12]. *Homo sapiens* 21 века будет имеет возможность понимать физиологические и нейрофизиологические паттерны сна, управлять и изменять свои привычки сна. Оцифровка сна – будущее для развития промышленности, здравоохранения, науки и персонализированного здоровья [12].

Системная биология, биофизика, физиология и нейрофизиология позволяют выделить многомерные и комбинаторные профили генетических, биологических, патофизиологических и клинических биомаркеров, отражающих гетерогенность нейродегенерации, посредством современных эффективных инструментов анализа регистрации и создания всеобъемлющих карт мозга и записи динамических моделей в разных системах: от молекул, нейронов до областей мозга. Биоинформатика, нейровизуализация и нейрофизиология систем направлена на вычисление нейросетевых моделей взаимосвязи между структурой и динамической функцией в сетях мозга. Структурные и функциональные маркеры мозга устанавливают связь между клиническими фенотипами и молекулярными патофизиологическими механизмами. Фенотипическая изменчивость в настоящее время считается одной из самых больших проблем в геронтологии и гериатрии.

Современная нейроэндокринология и клиническая гериатрия с помощью нейросетей, смогут провести своевременную нейровизуализацию, комбинированную терапию / реабилитацию и профилактику нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера. Инновационные методы нейромодуляции в комбинированной нейроэндокринной терапии/реабилитации (медикаментозные, нефармакологические, и др.) прогнозируют защиту старения головного мозга с возрастным переходным периодом со второго уровня когнитивного здоровья на третий. Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий мультимодальный способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *H. sapiens*, в трехуровневой возрастной системе сохранения здоровья: эмоционального, когнитивного, психического. Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека.

В настоящее время активно используются нейросети, не только для современной диагностики и профилактики заболеваний в гериатрии, психиатрии и неврологии, а главное — в применении новых методов нейромодуляции в комбинированной терапии (медикаментозные, нефармакологические, и др.) в клинической гериатрии [13]. Нейрокогнитивные действия половых гормонов осуществляется во взаимодействии нейросетей с когнитивным и висцеральным мозгом, для нейросетевого контроля и многофункционального управления, включая баланс между их уровнями, а также возраст и пол человека. Нейрональное действие половых гормонов представляет собой один из четко определенных патогенетических факторов болезни Альцгеймера и может представлять собой надежду понять нейробиологию и нейробиофизику половой и возрастной зависимости вариабельности в предрасположенности к нейродегенеративным заболеваниям [13]. Болезнь Альцгеймера — это гетерогенное расстройство с множеством вариантов и широким

разнообразием проявлений, которое возникает в результате взаимодействия множества этиологических факторов, включая генетические, эпигенетические, экологические и жизненные факторы. Влияния эстрогена, прогестерона и андрогена важные «строительные камни» в патогенезе болезни Альцгеймера, и их влияние в результатах модуляции и развития мозга в различной подверженности пола к заболеванию. Эти половые гормоны, будь то гонадные или нейростероиды, играют важную нейропротекторную роль, влияя на уязвимость человека к развитию болезни Альцгеймера, скорости конверсии умеренных когнитивных нарушений и скорости прогрессирования данной нейродегенерации. Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *Homo sapiens* [13].

Искусственный интеллект и батареи нейропсихологических тестов: своевременная возможность для пациента с болезнью Альцгеймера и его родственников, волонтеров и «сопровождающих помощников» в принятии решений (действий) возникающих при хроническом патологическом старении [14].

**ВРАЧ и НЕЙРОФИЗИОЛОГ:** современное решение проблемы реабилитации «когнитивного мозга» *Homo sapiens* с применением с одной стороны, инструментов и технологий ИСКУСТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА, а с другой — мультидисциплинарное взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии [14].

Установлено [14], что функционирование интегрированных нейронных систем путем интеграции и анализа динамической гибридной мультимодальной нейронной информации ЭЭГ и фМРТ, в сочетании с нейропсихологическим тестированием, позволит клиническому врачу гериатру управлять здоровым старением *Homo sapiens*.

Иммунный гомеостаз — это баланс между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями — является ключевой особенностью в исходе здоровья или болезни. Здоровая микробиота — это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [15]. Механизмы, с помощью которых микробиота может изменять коммуникацию между кишечником и головным мозгом, являются главными из-за воздействия на ось НРА, иммунную систему и нейротрансмиссию. Наличие инновационных технологий, таких как секвенирование следующего поколения и коррелированные инструменты биоинформатики, позволяют глубже исследовать перекрестные нейросетевые взаимосвязи между микробиотой и иммунными реакциями человека.

Функциональные продукты питания, здоровая биомикробиота, здоровый образ жизни и управляемое защитное воздействия окружающей среды, искусственный интеллект и электромагнитная информационная нагрузка / перегрузка — ответственны за работу иммунной системы человека и ее способности своевременного иммунного ответа на пандемические атаки [15].

Функциональные продукты питания различные по составу, оказывают системное воздействие как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность [15]. 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 при диссомнии, десинхронозе [16].

В исследовании [16], сделаны следующие выводы:

Микробиологическая память будет оставаться стабильной, когда рацион функционального (здорового) диетического питания и здоровая биомикробиота остаются почти неизменными.

Новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» — это долговременные медицинские программы пациента, которые позволяют проведению профилактики полипрагмазии.

Персонализированные функциональные диеты на основе алгоритмов искусственного интеллекта улучшают гликемические реакции на диетические продукты. Другие персонализированные терапевтические применения диетической-иммуно-метаболической оси включают функциональные пробиотические добавки и/или функциональное диетическое планирование, основанное на профилях микробиома.

Иммунная система человека и микробиота совместно эволюционируют, и их сбалансированное системное взаимодействие происходит в течение всей жизни. Эта тесная ассоциация и общий состав, и богатство микробиоты играют важную роль в модуляции иммунитета хозяина и могут влиять на иммунный ответ при вакцинации.

Наличие инновационных технологий, таких как секвенирование следующего нового поколения и коррелированные инструменты биоинформатики, позволяют глубже исследовать перекрестные нейросетевые взаимосвязи между микробиотой и иммунными реакциями человека.

Микробиота представляет собой ключевой элемент, потенциально способный влиять на функции антигена вызывать защитный иммунный ответ и на способность иммунной системы адекватно реагировать на антигенную стимуляцию (эффективность вакцины), действуя в качестве иммунологического модулятора, а также природного адъюванта вакцины.

Функциональные продукты питания, здоровая биомикробиота, здоровый образ жизни и управляемое защитное воздействия окружающей среды, искусственный интеллект и электромагнитная информационная нагрузка/перегрузка — ответственны за работу иммунной системы и ее способности своевременного иммунного ответа на пандемические атаки.

Совершенствование стратегий иммунизации и географического успеха вакцинации, взаимосвязаны с искусственным интеллектом и инновационными инструментами, моделированием и управлением иммунной защитой и индивидуальным иммунным ответом.

Мультимодальные инструменты, биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения создают биомаркеры для управления структурой здоровой биомикробиоты и функционального питания, в зависимости от целевых показателей.

Функциональный продукт питания с помощью биомаркеров и технологий искусственного интеллекта является целевой питательной средой как для организма в целом, так и для биомикробиоты в частности [16].

В исследовании [17], показаны достижения цифрового здравоохранения и своевременный переход на платформу 5П-МЕДИЦИНЫ. Современная трансформация 4П в 5П-медицину — это новый подход — прецизионность (точность) — основан на глубоком понимании природы заболеваний и использует новейшие достижения в диагностике, и объединяет опыт классической медицины и современные технологии. Модель 5П-Медицины



совместно с новейшими достижениями в медицине — важный шаг в улучшении состояния организма и продлении жизни не только у человека, но и у человечества в целом. 5П Медицина и 5G технологии нейрокоммуникаций – новый уровень нейросетевого взаимодействия гиппокампа и когнитивного здоровья ЧЕЛОВЕКА. Brain *Homo sapiens* 21 века объединяет внутреннюю и внешнюю многоуровневую информацию в единый алгоритм структурирования, маршрутизации, хранения, а также извлечения информации в настоящем и будущем периоде времени. В новой 5П-медицине здоровье человека становится личным результатом, следствием работы со своим организмом, правильной и своевременной диагностики и профилактических мероприятий. Новая 5П–медицина основана, на глубоком индивидуализированном подходе к пациенту и стремлении профилактировать заболевания [17].

Человеческий мозг — это главный инструмент и самый ценный ресурс на нашей планете. Новая ЭПИГЕНЕТИКА *Homo sapiens* и *Homo sapiens* brain управляет взаимодействием генетических и эпигенетических программ старения и здорового долголетия. Эпигенетические часы — это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения [18].

Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, являются актуальными в биogerонтологических, биофизических и нейрофизиологических исследованиях, особенно с точки зрения медицинской экономики [18].

Цереброваскулярное старение можно рассматривать с нескольких точек зрения, включая изменения в плотности сосудов (количество капилляров и артериол), пластичности сосудов (динамическая регуляция плотности или структуры сосудов) и реактивности сосудов (приспособление сосудов к острым метаболическим изменениям, происходящим в тканях). Основные механизмы контроля в мозговом кровообращении уникальны по сравнению с другими сосудистыми руслами и включают, но не ограничиваются такими особенностями, как гематоэнцефалический барьер, периваскулярная иннервация, внутриклеточная связь между нейронами, периваскулярные глиальные клетки и гладкомышечные клетки, высокая скорость метаболизма тканей, отсутствие аноксической толерантности и наличие коллатеральных артерий [18].

Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг-глаза-сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений. Биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения позволяют исследовать экспрессию тысяч генов, которые будут использованы в качестве биомаркеров. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта являются современными инструментами диагностики и профилактики когнитивных нарушений и здорового старения *Homo sapiens* brain [18].

Хрономедицинские технологии — это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК, и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения. Эпигенетические механизмы (метилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК) взаимосвязаны и образуют «эпигенетическую сеть». Факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов, некоторые из

них оказывают защитное действие, а другие — вредное. Генетические и эпигенетические факторы обеспечивающие долголетие и сверхдолголетие, требуют от человека разумного нового взаимодействия с природой и обществом, и ответственности за будущие здоровые поколения [19].

Современное и своевременное внедрение эпигенетических постулатов питания от «Здоровое питание матери — лучшее начало жизни» до «Здоровое питание человека — обеспеченное здоровое старение» позволит эффективной реализации программ долголетия и сверхдолголетия *Homo sapiens* и *Homo sapiens brain* [19].

В исследовании [19] доказано что, 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 [19].

Половые гормоны оказывают многочисленные защитные и антиоксидантные действия во взрослом мозге, увеличивая нервную функцию и устойчивость и способствуя выживанию нейронов. По мере старения организма происходит относительно быстрая потеря гормонов яичников у женщин после менопаузы и постепенное, но действительно значительное снижение тестостерона у мужчин. Таким образом, неудивительно, что репродуктивное старение как у мужчин, так и у женщин оказывает негативное влияние на нервную функцию и представляет собой значительный возрастной фактор риска нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера.

Появляется все больше убедительных доказательств того, что снижение уровня эстрогена во время менопаузального перехода приводит к системному воспалительному состоянию. Это состояние характеризуется системными провоспалительными цитокинами, получаемыми из репродуктивных тканей, изменением клеточного иммунного профиля, повышенной доступностью белков инфламмосомы в ЦНС и провоспалительной микросредой, которая делает мозг более восприимчивым к ишемическим и другим стрессорам.

Многочисленные доклинические и эпидемиологические исследования, а также некоторые клинические испытания подтвердили благотворное влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на память и когнитивные способности и снизили риск развития болезни Альцгеймера. Суммарная длительность воздействия эстрогенов на организм ассоциируется с риском болезни Альцгеймера: чем больше время воздействия, тем ниже риск. Данный протективный эффект проявляется с возрастом все больше.

Время начала терапии экзогенными эстрогенами также высоко достоверно ассоциировалось с риском деменции: если ЗГТ начиналась в первые 5 лет после наступления менопаузы, риск развития болезни Альцгеймера был существенно ниже.

Перименопауза или менопаузальный переход - период времени, который охватывает последние годы репродуктивной жизни женщины — связан с глубокими репродуктивными и гормональными изменениями в организме женщины и экспоненциально увеличивает риск церебральной ишемии и болезни Альцгеймера. Хотя наше понимание точных сроков или определения перименопаузы ограничено, ясно, что в перименопаузе есть две стадии. Это ранний менопаузальный переход, когда менструальные циклы в основном регулярные, с относительно небольшими перерывами, и поздний переход, когда аменорея становится более продолжительной и длится не менее 60 дней, вплоть до последнего менструального цикла [20].

Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что перименопауза является провоспалительной и нарушает работу регулируемых эстрогеном неврологических систем. Эстроген является главным регулятором, который функционирует через сеть рецепторов

эстрогена подтипов альфа (ER- $\alpha$ ) и бета (ER- $\beta$ ) (Рисунок 5). Исследовано, что бета-рецептор эстрогена регулирует ключевой компонент врожденного иммунного ответа, известный как инфламасома, а также участвует в регуляции функции нейрональных митохондрий. Показан, переход к менопаузе как воспалительного события с сопутствующим системным и воспалением центральной нервной системы, а также регуляцией врожденного иммунного ответа с помощью ER- $\beta$ -опосредованных механизмов [20].

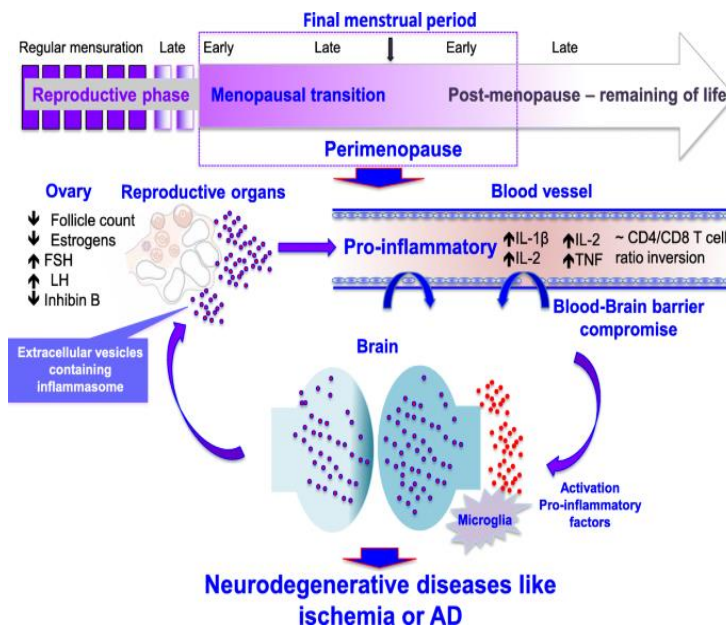


Рисунок 5. Болезнь Альцгеймера и репродуктивное старение в перименопаузе [20]

При переходе от репродуктивного старения к менопаузе недостаточность яичников связана с высвобождением внеклеточных пузырьков, содержащих инфламмасы, которые могут быть ответственны за системное воспаление низкой степени. Это слабовыраженное воспаление может нарушить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), делая мозг более восприимчивым к воспалению и нейродегенеративным заболеваниям [20].

Предполагаемый механизм активации инфламмасы в нейроне во время пре- и перименопаузы (Рисунок 6). Во время пременопаузы циклический эстрадиол-17 $\beta$  (E2) поддерживает экспрессию ядерного, мембранного и митохондриального рецептора эстрогена-бета (ER- $\beta$ ), который, в свою очередь, ингибирует активацию инфламмасы, регулируя функции митохондрий, регулируя биогенез посредством связывания циклического элемента ответа AMP (CREB) и уменьшая митохондриальную реактивную активность. образование форм кислорода (АФК). ER- $\beta$  также увеличивает экспрессию противовоспалительного белка и уменьшает экспрессию провоспалительных белков. Снижение уровня циркулирующего эстрадиола-17 $\beta$  снижает бета-рецептор эстрогена (ER- $\beta$ ), вызывая активацию инфламмасы активными формами кислорода (АФК). Инфламмасома активирует прокаспазу-1 в каспазу-1, что приводит к процессингу про-IL-1 $\beta$  в IL-1 $\beta$ . После активации секретируется IL-1 $\beta$ , что приводит к распространению воспалительной реакции на соседние клетки. Аналогичным образом, секретируются внеклеточные пузырьки, содержащие белки инфламмасы, что также способствует распространению воспалительной реакции. ASC, связанный с апоптозом спекоподобный белок, содержащий CARD; ER- $\beta$ , бета-подтип рецептора эстрогена; ILR, рецепторы интерлейкина; IL-1 $\beta$ , интерлейкин 1 $\beta$ ; NLR, pod-подобный рецептор; NF- $\kappa$ B,

ядерный фактор κВ; АФК, активные формы кислорода; TLR, toll-подобные рецепторы; TNFα, фактор некроза опухоли альфа [20].

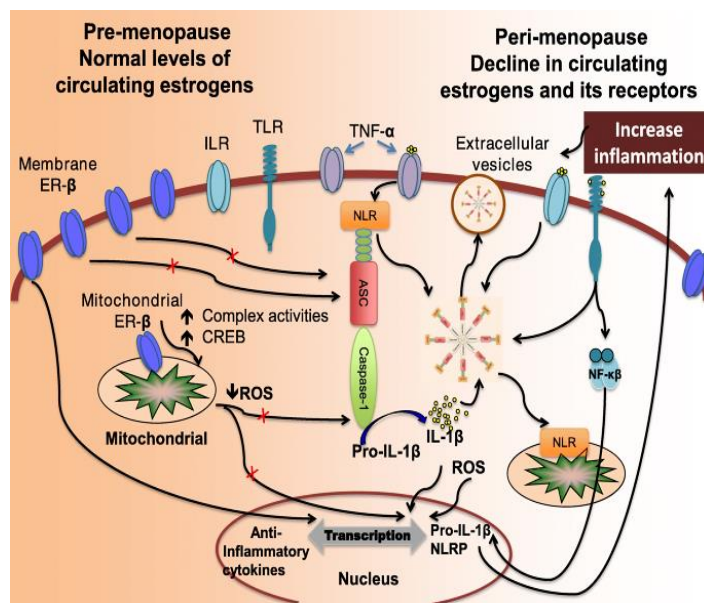


Рисунок 6. Болезнь Альцгеймера и механизм активации инфламмосомы в нейроне вовремя, пре- и перименопаузе [20]

Появляется все больше убедительных доказательств того, что снижение уровня эстрогена во время менопаузального перехода приводит к системному воспалительному состоянию. Это состояние характеризуется системными провоспалительными цитокинами, получаемыми из репродуктивных тканей, изменением клеточного иммунного профиля, повышенной доступностью белков инфламмосомы в ЦНС и провоспалительной микросредой, которая делает мозг более восприимчивым к ишемическим и другим стрессорам. Эти провоспалительные процессы, по-видимому, ставят под угрозу роль ER-β в защите мозга от ишемического повреждения и нарушают функции митохондрий, которые модулируют активацию инфламмосомы. Это состояние создает предпосылки для нейродегенеративных / невровазкулярных заболеваний в позднем возрасте с сопутствующей когнитивной дисфункцией или снижением. Использование ER-β-селективных агонистов может представлять собой более безопасную и эффективную мишень для будущих терапевтических исследований, чем ER-α-агонист или E2. Активация ER-β в головном мозге обеспечивает защиту от ишемии, стимулирует функции митохондрий и ингибирует активацию инфламмосом. Агонисты ER-β могут быть более безопасными, поскольку ER-β не обладает способностью стимулировать пролиферацию ткани молочной железы или эндометрия. Агонист ER-β может воздействовать как на церебро-, так и на сердечно-сосудистую систему, чтобы уменьшить ишемическую нагрузку. Таким образом, передача сигналов ER-β является руководством для будущих трансляционных исследований, направленных на снижение когнитивных нарушений и случаев ишемии головного мозга у женщин в постменопаузе, избегая при этом побочных эффектов, вызываемых хроническим лечением E2. Таким образом, модель репродуктивного старения как системной воспалительной фазы жизни имеет решающее значение для понимания неврологических изменений, которые могут происходить у женщин в менопаузе, и для разработки новых терапевтических целей для смягчения заболеваний, связанных с возрастом и репродуктивным старением [20].



В дополнение к их хорошо известной роли в женской репродуктивной системе, эстрогены могут действовать в мозге, регулируя широкий спектр поведения и физиологических функций у обоих полов. За последние несколько десятилетий генетически модифицированные модели на животных значительно расширили наши знания о роли сигналов рецепторов эстрогена (ER) в мозге в поведенческих и физиологических регуляторах. Однако меньше внимания уделялось рецепторам, связанным с эстрогеном (ERR), членам сиротских ядерных рецепторов, последовательности которых гомологичны ERS, но не обладают способностью связывать эстроген. Хотя эндогенные лиганды ERR еще предстоит определить, они, по-видимому, имеют общие транскрипционные мишени с ERS, и их экспрессия может напрямую регулироваться ERs через элемент эстроген-ответа, встроенный в регуляторную область генов, кодирующих ERR. Несмотря на широкое распространение ERR в мозге, мы только начали понимать фундаментальные роли, которые они играют на молекулярном, клеточном и цепном уровнях. Здесь мы рассматриваем недавние достижения в области исследований в понимании роли ER и ERR в мозге, с особым акцентом на ERR, и обсуждаем возможные перекрестные помехи между ER и ERR в поведенческих и физиологических регуляторах [21].

Известно, что эстрогены — это стероидные гормоны, которые регулируют широкий спектр физиологических функций, включая, но не ограничиваясь этим, репродукцию, физиологию сердечно-сосудистой системы, гомеостатическую регуляцию энергетического баланса, а также различные социальные и обучающие поведения. Традиционно считалось, что действие циркулирующего эстрогена опосредуется главным образом путем связывания с двумя специфическими рецепторами, рецепторами эстрогена  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) и рецепторами эстрогена  $\beta$  (ER $\beta$ ), которые распознают и активируют транскрипцию генов посредством связывания с геномным элементом, называемым элементом эстроген-ответа (ERE), либо в виде гомодимера или гетеродимера с коактиваторами. Примечательно, что помимо их хорошо известной роли в регуляции транскрипции, недавно сообщалось, что эстрогены также быстро активируют внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERKs) в соответствии с новым механизмом действия ERS, а также экспрессией рецептора 30, связанного с G-белком, который является сиротой (GPR30), который функционирует как новый тип ER. Таким образом, даже спустя почти столетие с момента их открытия точные механизмы, с помощью которых эстрогены регулируют различные физиологические функции, все еще не полностью поняты и остаются активной областью исследований [21].

Рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$ , связанные с эстрогеном (ERR $\alpha$  и ERR $\beta$ ), были двумя первыми сиротскими ядерными рецепторами, идентифицированными на основе сходства их последовательности с ER $\alpha$ . Вместе с ERR $\gamma$  эти три рецептора входят в подсемейство ERR суперсемейства стероидных ядерных рецепторов III группы. Другие ядерные рецепторы III группы включают глюкокортикоидные, минералокортикоидные, прогестероновые и андрогенные рецепторы, а также ERS. Хотя ERR имеют общие гомологии последовательностей с ERS, эстрогены не являются их естественными лигандами, а ERR проявляют конститутивную активность и могут работать как регуляторы транскрипции в отсутствие лигандов. ERR содержат ДНК-связывающие домены (DBD), составляющие два высококонсервативных мотива цинковых пальцев, которые нацелены на рецептор на определенную последовательность ДНК (TCAAGGTCA), называемую элементом ответа, связанным с эстрогеном (ERRE) [21]. ERR связываются с ERRE в виде мономера или гомодимера или в виде гетеродимера с коактиваторами. В дополнение к ERRE, ERR могут также связываться с ERE и, наоборот, ER $\alpha$ , но не ER $\beta$ , а также могут связываться с ERRE,

подразумевая общие транскрипционные сети, управляемые как ERRs, так и ERa. Неудивительно, что во многих тканях как ERa, так и ERR высоко экспрессируются, включая метаболически активные скелетные мышцы, жир и мозг, но координируются ли они и как они контролируют общие и / или отдельные транскрипционные события, остается неясным. По сравнению с ERs наши знания о роли ERR, зависящих от типа ткани и клеток, ограничены. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить транскрипционные сети, управляемые ERR в разных типах клеток, и исследовать, как они будут влиять на физиологию всего тела независимо или в координации с сигналом эстрогена [21].

Хорошо известно [21], что как ERS, так и ERR играют важную роль в физиологических регуляциях благодаря их обильной экспрессии в периферических тканях, особенно для метаболического гомеостаза и энергетического обмена (Рисунок 7) [21]. Все больше данных [21] указывает на то, что мозг также является одной из основных мишеней эстрогена (через ERs) для регулирования различных видов поведения и физиологических функций, включая репродукцию, энергетический гомеостаз, обучение и память. ERR имеют сходство с ERS, но эстроген не является их эндогенным лигандом, и перекрестным помехам между сигнализацией эстрогена и ERRs уделяется мало внимания. Существующие данные подтверждают идею о том, что передача сигналов эстрогена и ERR могут пересекаться посредством регуляции транскрипции или взаимного связывания с каждым чувствительным элементом или даже межклеточно, посредством регуляции синтеза эстрогена ароматазой. Тем не менее, роли ERR в мозге и функциональная сегрегация изоформ остаются в значительной степени неизвестными. Кроме того [21], функциональные совпадения между ER и ERR практически не затрагиваются на уровне поведения. Исследования профилирования экспрессии генов в периферических тканях и клеточных линиях показывают, что общие гены-мишени для обоих семейств рецепторов могут быть скромными, с высокой степенью независимости. Хотя паттерны экспрессии ERa и ERRa предполагают, что эти два рецептора могут локализоваться в некоторых областях мозга, неясно, в какой степени, если таковые имеются, они имеют общие транскрипционные мишени в мозге. Очевидно [21], что оба семейства участвуют в процессах, важных для функций мозга, таких как синаптическая передача, запуск нейронов и митохондриальный биогенез. Более полное понимание генов-мишеней и перекрестных помех транскрипции между этими рецепторами может дать более глубокое понимание эстрогензависимой и независимой регуляции функций мозга [21].

ER и ERR регулируют множество важных клеточных функций, и любое нарушение этих процессов может привести к различным патологическим состояниям. MitoBio, митохондриальный биогенез;  $\beta$ -OX, бета-окисление; FAO, окисление жирных кислот; Oxphos, окислительное фосфорилирование; ETC, цепь переноса электронов. Красная точка указывает на эстрогены, а “?” указывает на неизвестные лиганды для ERRs [21].

В настоящее время имеет место [22], клиническое применения эстрогенных растений, для предотвращения нейродегенерации, потери памяти и других симптомов у женщин после менопаузы.

Эстрогены, играют важную роль в поддержании гомеостаза и функции мозга. Дефицит эстрогена в головном мозге вызывает множество нежелательных симптомов, таких как нарушение обучения и памяти, расстройства сна и настроения, приливы и усталость. В поисках терапевтических альтернатив лекарственные растения и специфические синтетические и природные молекулы с эстрогенными эффектами являются альтернативными как для эффективного лечения, так и для профилактики побочных эффектов. На протяжении веков для облегчения симптомов менструации и менопаузы использовались различные

растения [22], такие как клюква, имбирь, хмель, расторопша, красный клевер, шалфей лекарственный, соя, черный кохош, тернера диффузная, ушува и Витекс. Эстрогенные лекарственные растения оказывают фармакологическое воздействие на когнитивные нарушения, вызванные дефицитом эстрогена во время менопаузы и старения [22].

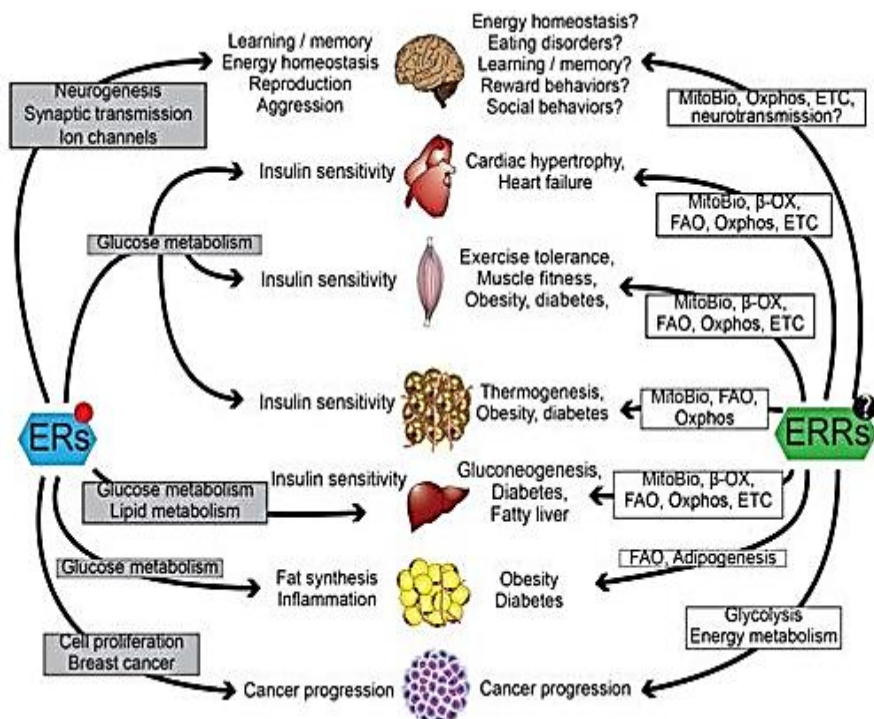


Рисунок 7. Нейрофизиологическая регуляция рецепторов эстрогена (ER) в мозге и рецепторов, связанным с эстрогеном (ERR) [21]

Человеческая ниша включает в себя личные взаимодействия внутри социальных групп, взаимодействия между социальными группами и сложную социальную динамику как на групповом, так и на более крупном уровне сообщества (Рисунок 8). Использование психоделиков увеличивало участие в формирующейся нише, в которой социальные переживания, такие как игра и смех, пение и танцы, фантазия и рассказывание историй и участие в религиозных ритуалах, стали обычными действиями. Коллективное использование психоделиков, возможно, таким образом обогатило социальную жизнь и укрепило герменевтическую и риторическую деятельность, улучшив управление групповой напряженностью (через эмоциональный катарсис) и укрепив социальные связи (путем запуска эндорфиновой системы), в конечном счете облегчив сложную социальность и коммуникацию во все больших человеческих группах. Коэволюционные процессы построения ниши и генной культуры объясняют, как диетическое и социальное включение психоделиков могло стать эволюционно значимым [23].

Вхождение в социально-когнитивную нишу включало увеличение познания, социальности, коммуникации и социального обучения. Рисунок 8 обобщает модель того, как эти основные аспекты формирующегося адаптивного комплекса человека были потенциально усилены случайным приемом психоделиков и периодической психоделической инструментализацией. Модель предполагает, что псилоцибин усилил бы необходимые способности для все более сложного социального взаимодействия и набор когнитивных способностей, поддерживающих социально-когнитивную нишу, включая аспекты творчества, невербального и лингвистического выражения и внушаемости (левая сторона рисунка 8). Эти

эффекты могли способствовать общему решению проблем, совместному добыванию пищи, ритуальному исцелению, традиционному представлению и символике (включая формирование мифа и идентичности) и практике инкультурации (например, обряды перехода) [23].

Модель инструментализации психоделиков ранними людьми и эволюционных последствий ее повторения из поколения в поколение. Левая сторона представляет процесс инструментализации, который может повторяться на протяжении жизни поколения гомининов. Правая сторона представляет процесс конструирования ниши, поддерживающей коэволюцию генной культуры между поколениями, поскольку популяции конструируют и наследуют трансформированные экологические и социальные среды, которые оказывают избирательное влияние на последующие поколения. Левая часть диаграммы изображает потенциальные селективные преимущества, предоставляемые использованием психоделиков в социально-экологических условиях, в которых эволюционировали наши предки. Правая сторона иллюстрирует процесс селективной обратной связи благодаря чему психоделическая инструментализация могла бы способствовать созданию и эволюции человеческой социально-когнитивной ниши. Четыре цветных прямоугольника слева представляют основные аспекты формирующегося адаптивного комплекса человека, создавшего социально-когнитивную нишу; они включают навыки и процессы, потенциально усиленные психоделической инструментализацией, с двунаправленными стрелками между прямоугольниками, представляющими взаимосвязь этих областей компетенции, которые совместно развивались в создании нашего уникального режима адаптации. Появление и сохранение этого адаптивного комплекса на протяжении всей эволюции человека позволило постепенно создавать социально модифицированные среды (представленные зеленым квадратом в правой части диаграммы), которые, в свою очередь, выбирались для улучшения тех же основных человеческих склонностей и возможностей (представленных стрелками со знаком плюс [+]), в которых устойчивая социально-когнитивная ниша [23].

Следующие разделы объединяют современное понимание социально-когнитивной ниши с недавними психоделическими исследованиями (в основном контролируемые экспериментальными исследованиями на людях, как в клинических популяциях, так и на здоровых добровольцах), чтобы проиллюстрировать, как психоделики могли адаптивно использоваться нашими предками. Исследователи [23] фокусируется на четырех взаимосвязанных целях психоделической инструментализации: управление психологическим стрессом и лечение проблем со здоровьем; улучшение социального взаимодействия и межличностных отношений; содействие коллективной ритуальной и религиозной деятельности; и улучшение группового принятия решений.

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 [24].

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 [24].



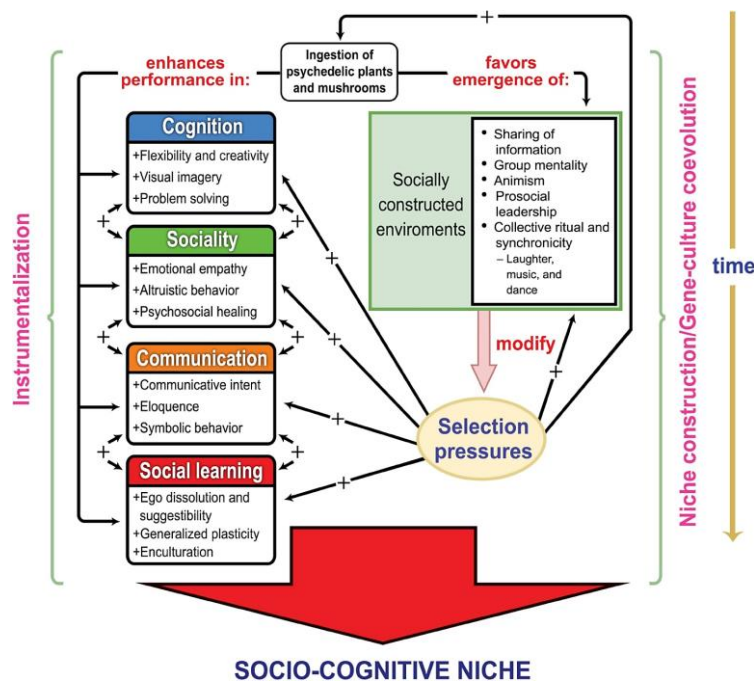


Рисунок 8. Эволюционная модель и социально-когнитивная парадигма мозга человека [23]

Сравнительные многочисленные и многоцентровые исследования показали, что уровни АФК и окислительного повреждения обратно коррелируют с продолжительностью жизни. Хотя эти исследования в целом поддерживают FRTA, этот тип эксперимента может продемонстрировать только корреляцию, а не причинно-следственную связь. Экспериментальные исследования, включающие манипулирование уровнями АФК в модельных организмах, в целом показали, что вмешательства, которые увеличивают АФК, имеют тенденцию уменьшать продолжительность жизни, в то время как вмешательства, которые уменьшают АФК, имеют тенденцию увеличивать продолжительность жизни. Однако есть также множество примеров, в которых наблюдается обратное: повышение уровня АФК приводит к увеличению продолжительности жизни, а снижение уровня АФК приводит к сокращению продолжительности жизни. Хотя эти исследования противоречат предсказаниям FRTA, эти эксперименты были проведены на очень ограниченном числе видов, все из которых имеют относительно короткую продолжительность жизни. В целом, данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между АФК и продолжительностью жизни является сложной, и что АФК могут оказывать как благотворное, так и пагубное влияние на продолжительность жизни в зависимости от вида и условий. Соответственно, взаимосвязь между АФК и старением трудно обобщить по всему древу жизни.

Ни один радиопротектор, который можно вводить до воздействия, не был одобрен для острого лучевого синдрома (ARS). Это отличает radioprotectors (уменьшить прямой ущерб, вызванный радиацией) и radiomitigators (минимизировать токсичность даже после того, как излучение было доставлено). Обсуждаются молекулы, разрабатываемые с целью достижения клинической практики и других неклинических применений. Анализируются также анализы для оценки биологических эффектов ионизирующих излучений.

Идеальный радиопротектор должен быть легкодоступным, доступным по цене и не приводить к серьезной токсичности в широком диапазоне доз. Он также должен демонстрировать отсутствие кумулятивных эффектов от повторных обработок, быть

способным к пероральному введению, оказывать защитное действие на широко распространенные системы органов и демонстрировать эффективность для различных типов излучения (X, гамма, электронное и нейтронное). Наконец, он должен обладать разумным фактором снижения дозы и способностью действовать через несколько механизмов. В настоящее время разрабатывается большое количество фармакологических средств для предотвращения, смягчения или лечения IR -индуцированной токсичности. Несмотря на то, что использование радиопротекторов является очень перспективным подходом как для случайного, так и для терапевтического воздействия, никакие доступные радиопротекторы не способны полностью предотвратить токсичность, связанную с IR. Поэтому использование природных соединений может быть хорошей стратегией в разработке идеальных радиопротекторов [25].

Глобальный доступ к медицинской визуализации и ядерной медицине, позволил разработке и внедрению радиопротекторной фармацевтики и диетологии [25].

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

Современные нейротехнологии ядерной медицины, новая 5P Medicine and 5G technology сделали открытие в решении проблемы болезни Альцгеймера [25]. Десятилетний авторский опыт внедрения результатов исследований (алгоритмы/инструменты/изобретения) позволили проведению успешной медицинской реабилитации когнитивных нарушений и увеличению (здоровой/качественной/культурной/религиозной) продолжительности жизнедеятельности. Исследования Романчук Н.П. по смягчению влияния циркадианного стресса на здоровое долголетие HOMO SAPIENS открыли мультидисциплинарные адресные возможности психиатрам, неврологам, кардиологам, эндокринологам и гериатрам [25]. Генетическая и эпигенетическая терапия возрастозависимой эндотелиальной дисфункции при сосудистом старении, является стратегической, в мероприятиях активного долголетия. В исследованиях Романчук Н.П. [25] 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: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов. Исследуется увеличения комбинированного суммарного риска на мозг HOMO SAPIENS: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности. 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 [26]. 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 [26].

Продолжающемся исследовании [26] следующих стратегических научно-практических направлений, установлено следующее: 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 [26].

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 [27]. 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 [27].

Геронтология и гериатрия, гинекология/андрология и нейроэндокринология, нейрофизиология и нейросоциология маршрутизируют Homo Sapiens в активное/ здоровое/ качественное/религиозное/нравственное/сексуальное/нейрокоммуникативное долголетие.

Стероидные гормоны, рецепторы стероидных гормонов и нижестоящие сигнальные пути в мозге меняются с возрастом и способствуют прогрессированию заболевания. Эстроген и прогестерон - это два стероидных гормона, которые снижают кровообращение и работу мозга во время менопаузы [28]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), который играет важную роль в нейропротекции, быстро снижается в сыворотке крови после менопаузы [28].

Эстроген может также влиять на сигналы NMDA—рецепторов посредством взаимодействия с метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR) [28].

Комбинация эстрогенов, IGF-1 или других нейротрофических факторов в определенные временные интервалы, например, в период легких и умеренных когнитивных нарушений, предшествующей тяжелой нейродегенерации, может обеспечить терапевтическую стратегию у пациентов с болезнью Альцгеймера в постменопаузе [28].

В исследовании [29] показана роль половых гормонов, которая выходит за рамки регуляции и развития только репродуктивных функций, половые гормоны (эстрогены, андрогены, лютеинизирующий гормон, тестостерон) играют важную роль в поддержании здорового функционирования нейронов головного мозга, в развитии нейрональных сетей и когнитивных процессов. Доказана роль кортизола, эстрогена, тестостерона и окситоцина - в

возрастных изменениях функции головного мозга, в частности, в контексте когнитивного и социально-эмоционального старения [29].

Нейродегенеративные и возраст-ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостаза, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты, уровнем и возрастным соотношением женских и мужских половых гормонов [29].

Таким образом, биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, являются самыми сильными синхронизирующим сигналами для циркадианной системы и оптимальной работы *Homo sapiens* brain. Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека. Время начала терапии экзогенными эстрогенами также высоко достоверно ассоциировалось с риском деменции: если заместительная гормональная терапия начиналась в первые 5 лет после наступления менопаузы, риск развития болезни Альцгеймера был существенно ниже. Комбинация эстрогенов, IGF-1 или других нейротрофических факторов в определенные временные интервалы, например, в период легких и умеренных когнитивных нарушений, предшествующей тяжелой нейродегенерации, может обеспечить терапевтическую стратегию у пациентов с болезнью Альцгеймера в постменопаузе. Кроме того, эстрогены действуют в головном мозге, регулируя широкий спектр поведения и физиологических функций у обоих полов.

#### Список литературы:

1. Романчук Н. П. Мозг *Homo sapiens* XXI века: нейрофизиологические, нейроэкономические и нейросоциальные механизмы принятия решений // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. С. 228–270. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
2. Романчук Н. П. Биозлементология и нутрициология мозга // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. С. 189–227. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. Colloc J. Fvsoomm a fuzzy vectorial space model and method of personality, cognitive dissonance and emotion in decision making // Information. 2020. V. 11. №4. P. 229. <https://doi.org/10.3390/info11040229>



7. 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>
8. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Мозг, глаза, свет: биоэлектромагнетизм света и нейрореабилитация когнитивных нарушений // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №12. С. 129–155. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/14>
9. 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>
10. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений.- Самара. 2014.-34с.
11. 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>
12. 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>
13. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 112–128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16>
14. Булгакова С. В., Романчук П. И., Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект: долговременная персонафицированная реабилитация и медико-социальное сопровождение // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 136–175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>
15. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №10. С. 206–233. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>
16. Романчук Н. П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №9. С. 127–166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>
17. 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>
18. 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>
19. 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>
20. McCarthy M., Raval A. P. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease // Journal of neuroinflammation. 2020. V. 17. №1. P. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>
21. Saito K., Cui H. Emerging roles of estrogen-related receptors in the brain: potential interactions with estrogen signaling // International journal of molecular sciences. 2018. V. 19. №4. P. 1091. <https://doi.org/10.3390/ijms19041091>

22. Moran V. E., Echeverria F., Barreto G. E., Echeverria J., Mendoza C. Estrogenic plants: to prevent neurodegeneration and memory loss and other symptoms in women after menopause // *Frontiers in pharmacology*. 2021. P. 993. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>
23. Arce J. M. R., Winkelman M. J. Psychedelics, Sociality, and Human Evolution // *Frontiers in Psychology*. 2021. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.729425>
24. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. 2013. 416с
25. 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>
26. 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>
27. 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>
28. Cheng Y. J., Lin C. H., Lane H. Y. From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. №16. P. 8654. <https://doi.org/10.3390/ijms22168654>
29. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Сексуальная активность и болезнь Альцгеймера: инструменты и технологии нейроэндокринной реабилитации // *Бюллетень науки и практики*. 2022. Т. 8. №7. С. 192–240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/21>

#### References:

1. Romanchuk, N. (2021). Brain Homo sapiens XXI Century: Neurophysiological, Neuroeconomic and Neurosocial Decision-making Mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 228–270. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
2. Romanchuk, N. (2021). Bioelementology and Nutritionology of the Brain. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 189–227. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. Colloc, J. (2020). Fvsoomm a fuzzy vectorial space model and method of personality, cognitive dissonance and emotion in decision making. *Information*, 11(4), 229. <https://doi.org/10.3390/info11040229>
7. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71–85. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>

8. Pyatin, V., Romanchuk, N., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Brain, Eyes, Light: Biological Electrical Magnetism of Light and Neurorehabilitation of Cognitive Impairment. *Bulletin of Science and Practice*, 5(12), 129–155. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/14>

9. Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I. (2019). Neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive disorders and disorders. *Bulletin of Science and Practice*, 5 (11). (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>

10. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannyaya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara. (in Russian).

11. Volobuev, A., Romanov, D., & Romanchuk, P. (2021). Nature and Human Brain: Information-sharing Paradigms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(1), 59–76. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/06>

12. Volobuev, A., Romanchuk, N., & Bulgakova, S. Brain Neurogenetics: Human Sleep and Longevity. *Bulletin of Science and Practice*, 7(3), 93–135. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/12>

13. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 5(6), 112–128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16>

14. Bulgakova, S., Romanchuk, P., Romanchuk, N., Pyatin, V., Romanov, D., & Volobuev, A. (2019). Alzheimer's Disease and Artificial Intelligence: Long-term Personalized Rehabilitation and Medical and Social Support. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 136–175. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>

15. Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). Immune Homeostasis: New Role of Micro- and Macroelements, Healthy Microbiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(10), 206–233. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>

16. Romanchuk, N. (2020). Healthy Microbiota and Natural Functional Nutrition: Humoral and Cellular Immunity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(9), 127–166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

17. 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>

18. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). 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>

19. 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>

20. McCarthy, M., & Raval, A. P. (2020). The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>

21. Saito, K., & Cui, H. (2018). Emerging roles of estrogen-related receptors in the brain: potential interactions with estrogen signaling. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1091. <https://doi.org/10.3390/ijms19041091>

22. Moran, V. E., Echeverria, F., Barreto, G. E., Echeverria, J., & Mendoza, C. (2021). Estrogenic plants: to prevent neurodegeneration and memory loss and other symptoms in women after menopause. *Frontiers in pharmacology*, 993. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>

23. Arce, J. M. R., & Winkelman, M. J. (2021). Psychedelics, Sociality, and Human Evolution. *Frontiers in Psychology, 12*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.729425>
24. Romanchuk, P., Volobuev, A., & Sirotko, I. (2013). Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. (in Russian).
25. 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>
26. 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>
27. 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>
28. Cheng, Y. J., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *International Journal of Molecular Sciences, 22(16)*, 8654. <https://doi.org/10.3390/ijms22168654>
29. Bulgakova, S. & Romanchuk, N. (2022). Sexual Activity and Alzheimer's disease: Neuroendocrine Rehabilitation Tools and Technologies. *Bulletin of Science and Practice, 8(7)*, 192–240. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/21>

Работа поступила  
в редакцию 14.06.2022 г.

Принята к публикации  
18.06.2022 г.

*Ссылка для цитирования:*

Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Болезнь Альцгеймера и мелатонин/тестостерон/эстрогены: нейрофизиологическая и нейроэндокринологическая маршрутизация долголетия // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №8. С. 97-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>

*Cite as (APA):*

Pyatin, V., Maslova, O., & Romanchuk, N. (2022). Alzheimer's Disease and Melatonin/Testosterone/Estrogens: Neurophysiological and Neuroendocrinological Routing of Longevity. *Bulletin of Science and Practice, 8(8)*, 97-128. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>