

УДК 575.1/.2:612.017.1+575.1/.2:591.51+612.68

https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/30

## НЕЙРОНАУКИ И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА: МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

©**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\_vf@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

## NEUROSCIENCES AND NUCLEAR MEDICINE: MODELING AND PREDICTING NEUROREHABILITATION OF ALZHEIMER'S DISEASE

©**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\_vf@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.* В исследовании решаются проблемные вопросы по нейрореабилитации болезни Альцгеймера и достижению индивидуального циркадианного и хронобиологического здоровья, увеличению потенциала синхронизированной работы когнитивного и висцерального мозга человека. Циркадианный стресс вызывает нарушение сна и нейропсихиатрические расстройства с предполагаемой высокой распространенностью циркадной дисрегуляции. Реакция на стресс и репродуктивный цикл контролируются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) и гипоталамо-гипофизарно-гонадной (НРГ) осями. Нейроэндокринные циркадианные ритмы, связанные с реакцией на стресс и репродукцией, путем возрастного прогнозирования и математического моделирования осей НРА и НРГ в виде нейросетей взаимосвязанных осцилляторов. Актуализированная комплексная (гибридная) проблема «Болезнь Альцгеймера» решается моделированием и прогнозированием нейрореабилитационных алгоритмов (инструментов, технологий и др.) болезни Альцгеймера, с помощью современных достижений нейронауки и ядерной медицины. 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). 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. Эффективность и стабильность достижения поставленных целевых показателей обеспечивается авторскими технологиями мультидисциплинарного и межведомственного сопровождения *H. sapiens* на восьми платформах: образовательной, религиозной, медицинской, социальной, экономической, информационной, хронобиологической и хрономедицинской. Стратегическим является разработка и внедрение комбинированных и гибридных алгоритмов / схем / инструментов / технологий повышения, как эффективности внедрение новых методов нейрофизиологической и нейроэндокринологической маршрутизации долголетия, так и достижения долгосрочной минимизации побочных эффектов у *H. sapiens*.

*Abstract.* The study addresses the problematic issues of neurorehabilitation of Alzheimer's disease and achieving individual circadian and chronobiological health, increasing the potential for synchronized work of the cognitive and visceral brains of humans. Circadian stress causes sleep disturbance and neuropsychiatric disorders with a suspected high prevalence of circadian dysregulation. The stress response and reproductive cycle are controlled by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, respectively. Neuroendocrine circadian rhythms associated with stress response and reproduction by age-related prediction and mathematical modeling of the HPA and HPG axes as neural networks of interconnected oscillators. The updated complex (hybrid) problem "Alzheimer's disease" is solved by modeling and predicting neurorehabilitation algorithms (tools, technologies, etc.) of Alzheimer's disease, with the help of modern achievements of neuroscience and nuclear medicine. Alzheimer's disease is the evolutionary, genetic and epigenetic routing of Homo Sapiens, with the introduction of the BAYAM- 365/22/77 rehabilitation program (Alzheimer's disease & nuclear medicine) and medical and social neurocommunications and accompaniments (Neuroscience Research Institute, 2022). New tools of bioelementology and nutritionology of the brain are in demand not only in endocrinology, cardiology, geriatrics, neurology and psychiatry, but also in the long-term work of a qualified mind and in neuroeconomics. The effectiveness and stability of achieving the set targets is ensured by the author's technologies of multidisciplinary and interdepartmental support of *Homo sapiens* on eight platforms: educational, religious, medical, social, economic, information, chronobiological and chronomedicine. Strategic is the development and implementation of combined and hybrid algorithms / schemes / tools / enhancement technologies, both the effectiveness of the introduction of new methods of neurophysiological and neuroendocrinological longevity routing, and the achievement of long-term minimization of side effects in *H. sapiens*.

*Ключевые слова:* болезнь Альцгеймера, репродуктивный цикл, циркадианный стресс, ядерная медицина.

*Keywords:* Alzheimer's disease, reproductive cycle, circadian stress, nuclear medicine.

Целью исследования является формирование новой личности, через парадигму современной нейронауки и ядерной медицины, с использованием технологий моделирования и прогнозирования развития нейродегенеративных заболеваний, проведение своевременной нейрореабилитации болезни Альцгеймера, внедрение и тиражирование достижений медико-социального сопровождения и синхронизации нейрокоммуникаций когнитивного и висцерального мозга.

Мозг человека *Homo sapiens* — это биологические, биофизические, нейрофизиологические и медико-социальные парадигмы обмена информацией. Достижением исследований Романчук Н.П. является установление многих генетических и эпигенетических факторов когнитивного снижения и нейродегенеративных заболеваний. Внедрение авторских разработок в последнее десятилетие позволило сформировать систему алгоритмов и инструментов управления нейропластичностью. Модифицированные комбинированные методы ЭЭГ/ПЭТ и ПЭТ/фМРТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ/МРТ — это сочетающаяся функциональная и структурная нейровизуализация. Современные коммуникации — это многоуровневые, мультипарадигмальные и междисциплинарные модели обмена информацией. Нейрогенетика является центром мультидисциплинарных и межведомственных исследований, использующих передовые методы, с участием 5P Medicine and 5G technology.

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. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности [1].

Сравнительные многочисленные и многоцентровые исследования показали, что уровни активных форм кислорода (АФК) и окислительного повреждения обратно коррелируют с продолжительностью жизни. 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. 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. Radioprotectors.org: открытая база данных известных и прогнозируемых радиопротекторов.

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 ИР-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 ИР. Поэтому использование природных соединений может быть хорошей стратегией в разработке идеальных радиопротекторов [1].

За новый восьмилетний период с 2014 года сформировалась новая личность, функционирующая на трех платформах: первая — искусственный интеллект и информационная перегрузка, вторая — хронический стресс и депрессия, третья — самоактуализация индивидуальной религиозности [2]. Религиозность играет важную роль в динамике самореализации. Индивидуальная религиозность определяется зрелым человеком как сложное, интегративное социально-психологическое свойство личности, обусловленное ее особым парадигмальным взглядом на мир, созданный Богом, и включает когнитивный, эмоциональный, поведенческий, идентификационный и ценностный компоненты [2].

Информационная новая личность – это, способность управлять информационными потоками. Хронический стресс и депрессия вызывают длительную активацию адаптационных реакций организма, приводят к развитию психических, невротических расстройств и соматических заболеваний, снижают целевые показатели производительности и, что наиболее важно, снижают когнитивную активность мозга и увеличивают когнитивный дефицит, при этом страдают все аспекты когнитивной деятельности и парадигмы интеллекта. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и формировать новую здоровую личность.

Геронтология и гериатрия, гинекология/андрология и нейроэндокринология, нейрофизиология и нейросоциология маршрутизируют *H. sapiens* в активное/ здоровое/ качественное/религиозное/нравственное/сексуальное/нейрокоммуникативное долголетие. Роль половых гормонов 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 [3]. 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 [3].

Новая эпигенетика *Homo sapiens* управляет взаимодействием эпигенетических механизмов старения и долголетия с биологией, биофизикой, физиологией и факторами окружающей среды в регуляции транскрипции. Старение — это структурно-функциональная перестройка (перепрограммирование) и постепенное снижение физиологических функций

организма, которые приводят к возрастной потере профессиональной пригодности, болезням, и к смерти. Понимание причин здорового старения составляет одно из самых проблемных междисциплинарных направлений [4].

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 [5].

Модификации метаболической экспрессии генов включают краткосрочное метилирование гистонов, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и более долгосрочный сайленсинг ДНК как результат метилирования ДНК. Современная эпигенетическая защита Homo Sapiens brain позволяет с помощью генетических и эпигенетических программ старения управлять здоровым долголетием, посредством мультимодальных инструментов [4, 5].

Рассмотрены способы [6] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболизма и сбалансированного функционального питания, с целью клинического применения комбинированных активных методов повышения качества функционирования головного мозга человека. Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т.д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей [6].

Конечным результатом эпигенетических изменений в процессе старения является изменение локальной доступности генетического материала, приводящее к aberrантной экспрессии генов, реактивации транспозируемых элементов и геномной нестабильности. Поразительно, что некоторые типы эпигенетической информации могут функционировать трансгенерационным образом, чтобы влиять на продолжительность жизни потомства.

Дорожная карта «Нейронет» определяет основные направления, по которым может выделяться финансирование [7]:

— нейроассистенты — развитие технологии понимания естественного языка, глубокого машинного обучения, персональных электронных ассистентов;

— нейрообразование — развитие нейроинтерфейсов и технологий виртуальной и дополненной реальности в обучении; образовательные программы и устройства по нейротехнологиям, устройства для усиления памяти и анализа использования ресурсов мозга;

— нейромедтехника — развитие нейропротезирования органов чувств; разработка технических средств реабилитации для инвалидов с применением нейротехнологий; средств роботерапии с биологической обратной связью; мультимодальных, интерактивных, адаптивных нейроинтерфейсов для массового потребителя с увеличением объема передаваемой информации;

— нейроразвлечения и спорт — развитие брейнфитнеса, игр с использованием нейрогаджетов, нейроразвивающих игр;

— нейрокоммуникации и маркетинг — развитие технологий нейромаркетинга, прогнозирование массовых и индивидуальных поведенческих эффектов на основе нейро- и биометрических данных; системы поддержки принятия решений; технологии выявления ближайших эмоционально окрашенных локаций для формирования ресурсных состояний; технологии оптимизации процессов организма во время коллективной деятельности;

— нейрофарма — развитие генной и клеточной терапии и коррекции; ранняя диагностика, лечение и предотвращения нейродегенеративных заболеваний; усиление когнитивных способностей здоровых людей.

Перспективные направления исследований и их применений. Одним из главных прорывов, ожидаемых в области нейроинтерфейсных разработок, по-видимому, будет не столько замещение и восстановление утраченных после инсульта или нейротравм функций мозга, не столько создание новых нейросервисов наподобие управляемого мыслью многорукого земного или космического аватара, сколько поддержание и развитие процессорных и познавательных возможностей мозга здорового человека, особенно учитывая возрастные аспекты [8].

В настоящее время это становится важным не только в силу ускоряющегося развития систем искусственного интеллекта, но и в связи с чрезвычайной диверсификацией накопленного фактографического знания человека в самых разных областях науки, которое все более трудно поддается обобщениям естественными операциональными ресурсами мозга человека, несмотря на все его творческие потенции.

На этом пути особенно значимыми будут работы по расширению пропускной способности и улучшению качества каналов связи мозг-компьютер или человек-машина в обе стороны. Предполагается, что двусторонние нейроинтерфейсные технологии будут обеспечены расширенной биометрической информацией от электрических сигналов мозга и мышц, до данных о движении глаз и регистрации мимики и жестов. Более того, интегральные системы человек-машина будут оснащены биоинтерфейсными каналами получения информации о макродинамических физиологических и психологических параметрах жизнедеятельности человека, таких как показатели кардиодинамики и дыхания, потоотделения, а также характеристик голоса и паттернов движений. Используя эту информацию должным образом биоинтерфейсные вычислительные системы будут способны обеспечить человеку так называемое перцептивное и контекстное вычислительное сопровождение, вспомогательно подключаясь к процессам деятельности человека в зависимости от функционального состояния его мозга, от его когнитивных и эмоциональных запросов [8].

В последние годы непрерывное развитие и применение ядерной энергии ставят перед радиопротекцией большие задачи. Большое значение имеет разработка новых радиопротекторов, соответствующих указанным выше общим принципам. Накопление исследований по TLRs и сигнальному пути PND-NIF внесло большой вклад в развитие радиобиологии. Нацеливание TLRs играет значительную роль в радиационной защите, но токсичность и радиопротекторный эффект остаются противоречием, которое необходимо решить. Существенные преимущества регулирования оси PND-NIF в радиопротекции включают высокую эффективность, надежную безопасность и специфическую мишень, и было бы лучше разработать низкомолекулярные регуляторные агенты, нацеленные на NIF, как можно скорее.

Радиопротекторный эффект нацеливания на сигнальный путь TLRs и регуляции сигнального пути PND-NIF, чувствительного к кислороду, доказан, но все еще существуют некоторые проблемы, ограничивающие их применение для профилактики и лечения тяжелых ионизирующих радиационных повреждений. Потребуется дальнейшие исследования, чтобы прояснить основные механизмы и предоставить множество экспериментальных доказательств для применения в будущем.

Поиск радиопротекторов является амбициозной целью со многими практическими приложениями. В частности, повышение радиорезистентности человека к космосу является

важной задачей, что связано с недавними успехами в космической отрасли. В настоящее время все радиопротекторные препараты можно разделить на две большие группы, различающиеся по своей эффективности в зависимости от типа воздействия. Первый из них – радиопротекторы, высокоэффективные при импульсном, а также некоторых видах относительно короткого облучения. Вторая группа состоит из радиопротекторов длительного действия. Эти препараты эффективны при длительном и фракционированном облучении. Они также защищают от импульсного воздействия ионизирующего излучения, но в меньшей степени, чем радиопротекторы короткого действия. Создание базы данных по радиопротекторам является необходимостью, продиктованной современным развитием науки и техники. Мы создали открытую базу данных, Radioprotectors.org, содержащий актуальный перечень веществ с доказанными радиопротекторными свойствами. Все радиопротекторы снабжены соответствующей химической и биологической информацией, включая транскриптомные данные, и могут быть отфильтрованы в соответствии с их свойствами. Кроме того, проведенный транскриптомический анализ выявил специфические транскриптомные профили радиопротекторов, что должно облегчить поиск мощных радиопротекторов. Многие методы диагностической визуализации используют ионизирующее излучение для получения клинической информации. Ионизирующее излучение может вызывать прямое повреждение белков, ДНК и липидных мембран. Кроме того, ионизирующее излучение может индуцировать образование свободных радикалов и косвенно повреждать ДНК, белки и липиды через этот механизм.

Радиопротекторные агенты показали, что уменьшают повреждение ДНК *in vitro*, *in vivo* и в рандомизированных контролируемых исследованиях на людях. Исследования на клеточных и животных моделях показывают, что радиопротекторные агенты могут уменьшить повреждение ДНК с помощью различных механизмов, однако большая часть доступной информации в литературе предполагает, что очистка от свободных радикалов и индукция природных антиоксидантов, вероятно, играют определенную роль. В гистологических исследованиях было показано, что радиопротекторные агенты уменьшают повреждение клеток и увеличивают пролиферацию клеток после облучения. Одно исследование показало снижение двухцепочечных разрывов в лимфоцитах человека у пациентов, которые принимали радиопротекторную комбинацию перед диагностическим сканированием. Было показано, что некоторые агенты оказывают прямое действие на клеточный цикл в качестве предлагаемого механизма радиопротекции. Вполне вероятно, что другие агенты делают то же самое, но эта область нуждается в дополнительных исследованиях.

Радиопротекторные агенты могут приводить к снижению канцерогенеза и тератогенеза благодаря их влиянию на повреждение ДНК, перекисное окисление липидов, повреждение белков и регуляцию клеточного цикла.

Хотя радиопротекторы теоретически должны снижать канцерогенез и тератогенез, не существует долгосрочных исследований, которые показали бы, что радиопротекторы предотвращают долгосрочные стохастические эффекты радиационного воздействия.

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

В то время как долгосрочные исследования должны быть проведены для установления клинической ценности использования радиопротектора в условиях медицинской визуализации, вред и стоимость добавления этих агентов незначительны. Основываясь на

результатах этого обзора, мы предполагаем, что предоставление соответствующих доз радиопротекторных агентов перед медицинской визуализацией будет представлять небольшой вред для пациентов и будет иметь потенциал для значительной клинической пользы.

Проведен [9] анализ экспериментов, связанных с радиопротекторными соединениями: База данных (БД) содержит резюме более 150 радиопротекторных соединений. Каждое соединение было выбрано вручную из существующей биомедицинской литературы путем поиска в базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), база данных DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) и база данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) использование ключевых слов, имеющих отношение к фармакологическим вмешательствам в радиопротекции. Все записи в радиопротекторах имеют ссылки на оригинальные публикации, что делает доступ к необработанным данным быстрым и удобным. Для любого данного соединения ссылки на соответствующее исследование можно получить непосредственно из результатов поиска или в профиле каждого соединения.

Сравнение с существующими базами данных радиопротекторов и радиационных смягчителей [9]. На сегодняшний день существует только одна база данных по радиопротекторам, аналогичная той, что представлена Биоинформатической базой данных радиосенсибилизаторов и радиопротекторов Университета Мумбаи. (<http://bioph.mu.ac.in/Welcome/>). БД включает около 100 соединений, значительную часть которых составляет экстракт различных растений, в котором, как правило, невозможно выявить в чистом виде вещество, способное оказывать радиопротекторное действие. Radioprotectors.org включает в себя более 150 веществ как синтетического, так и природного происхождения и содержит подробную информацию о механизме действия и фармакологических свойствах вещества. Информация [9] об экспериментах и эффективности взята из рецензируемых научных журналов. Все вещества имеют уникальный идентификатор, который позволяет быстро найти нужное соединение в ведущих химических базах данных, включая PubChem, ZINC и др.

Проведен [9] анализ соединений с радиопротекторной активностью. На сегодняшний день все радиопротекторные препараты можно разделить на две большие группы, различающиеся по своей эффективности в зависимости от вида воздействия. Первый из них – радиопротекторы, высокоэффективные при импульсном, а некоторые виды относительно короткого воздействия. Это радиопротекторы в основном короткого действия. Их защитная активность в зависимости от свойств и способов применения проявляется в течение нескольких минут или максимум к концу первого часа после введения, но ограничивается 30 мин-5 ч. У радиопротекторов этой группы наиболее высокий уровень защитного эффекта обычно наблюдается при их введении в максимально переносимых дозах, которые вызывают изменения метаболизма радиочувствительных клеток. Вторая группа состоит из радиопротекторов длительного действия. Эти препараты эффективны при пролонгированном (пролонгированном) и фракционированном (фракционном) облучении. Они также защищают от импульсного воздействия ионизирующего излучения, но в меньшей степени, чем радиопротекторы короткого действия. Продолжительность защитного действия радиопротекторов пролонгированного действия может составлять от одного до нескольких дней. Радиопротекторное действие этих препаратов в основном связано с механизмами повышения общей неспецифической резистентности организма.

Короткого действия радиопротекторов, в зависимости от первоначальных защитных механизмов действия и химической структуры разделены на следующие группы [8]: восстановителей, к которым относятся сера-содержащие соединения (цистеин, цистамин,



cystaphos и т. д.), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, витамин Е, токоферолы и т. п.); и наркотики, которые вызывают гипоксию клеток и тканей (indolealkylamines, метгемоглобина формирователей, цианиды, азиды, нитриты и др.).

К пролонгированным радиопротекторам относятся препараты с анаболическими свойствами (в первую очередь с эстрогенной активностью), полианионные полимеры (гепарин, хондроитинсульфат и другие полисахариды, нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды и их производные, некоторые вакцины, синтетические полимеры).

Возможны следующие механизмы действия радиопротекторов [9]:

1. конкуренция за сильные окислители и свободные активные радикалы, образующиеся при облучении тканей и особенно при радиолизе воды (пероксидные или гидропероксидные радикалы);

2. повышение содержания эндогенных тиоловых соединений в тканях;

3. образование смешанных дисульфидов и их временная обратимая связь;

4. образование временных обратимых связей с радиочувствительными группами жизненно важных ферментов или других белковых молекул, обеспечивающее их защиту в момент облучения;

5. образование сильных соединений с тяжелыми металлами, обеспечивающих ускоренное протекание цепных реакций окисления;

6. миграция избыточной энергии от макромолекулы к радиопротектору;

7. ингибирование цепных реакций окисления;

8. поглощение вторичного ультрафиолетового излучения, возбуждающего макромолекулы, такие как нуклеиновые кислоты;

9. повышение стабильности и подвижности защитных механизмов организма, в том числе соединений с гормонетическим эффектом;

10. ингибирование метаболизма;

11. детоксикация или ускоренное выведение токсичных продуктов из облученного организма.

Однако не существует такого химического вещества, которое обладало бы всеми вышеперечисленными свойствами. Именно поэтому радиопротекторы относятся к самым разнообразным классам химических соединений. Многие из этих агентов являются поглотителями свободных радикалов/антиоксидантами. Исследуются супероксиддисмутаза и миметики супероксиддисмутазы, нитроксиды и диетические антиоксиданты. В последнее время развиваются альтернативные стратегии разработки лекарств, которые фокусируются на нацеливании на серию реакций распознавания/репарации клеточного инсульта, инициированных после облучения. Эти агенты, которые включают цитокины/ факторы роста, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и модуляторы апоптоза, обещают оказать значительное влияние на смягчение лучевого поражения.

Исследования Н. П. Романчук [10], позволяют подойти к осознанному управлению сном и запрограммированным качественно повторяющимся сновидениям, с использованием квантового ресурса. Разум — это персонализация мозга. Нейрофизиология и нейробиология – мультидисциплинарно синхронизированы с - медициной, генетикой, молекулярная биологией, различными физическими, оптическими, математическими методами и инструментами, с нейроинтерфейсами и искусственным интеллектом [10]. Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности [10]. «Нейроинтерфейсный камень» самооценки Homo Sapiens для самоактуализации и самореализации личности — это, самооткрытие, саморазвитие, самообладание, самореализация.

Депрессия — это разрушительный синдром, с аллостатической перегрузкой и транзиторной дисрегуляцией функций неврологического, метаболического и иммунологического статуса, а также перепрограммированием в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Депрессия вызывает патологические изменения в секреции и моторике пищеварительной системы, а сбой в работе двунаправленных кишечно-мозговых связей модифицируют микробиоту кишечника. Хроническая депрессия дестабилизирует работу «когнитивного и висцерального мозга» [10].

Ведущие Центры нейроэкономических исследований разрабатывают нейробиологические технологии для понимания того, как люди принимают решения. Например, гормон окситоцин связывает нас с другими людьми и заставляет работать, чтобы помочь им. Окситоцин также является частью мозгового контура, который заставляет нас погружаться в истории и переживания, вспоминать информацию в них и убеждать нас предпринимать действия.

Механизм памяти головного мозга представляет собой сеть циклических нейронных цепей (ЦНЦ), охватывающую весь мозг. Команда на активацию отдельных ЦНЦ исходит из гиппокампов, где содержатся адреса всех ЦНЦ [11]. Для выключения из активированного состояния гиппокамп дает соответствующую команду в ЦНЦ. Это приводит к выбросу ГАМК в синаптическую щель и подавлению активности ЦНЦ [11]. При дефиците ГАМК в головном мозге многие ЦНЦ выключаются из механизма памяти, что вызывает когнитивную дисфункцию, часто проявляющуюся в виде симптомов болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа [11].

Формирование у человека в указанные периоды интеллектуальных способностей сопряжено с максимальной скоростью образования синаптических связей между нейронами головного мозга, что требует большого объема различной информации. При недостаточном ее потоке ребенок испытывает «информационный голод», вызывающий у него состояние дискомфорта [12].

Однако очень важны стохастические связи. Они возникают в виде случайных контактов различных ЦНЦ часто находящихся далеко друг от друга. Обычно эти контакты бессмысленны, но иногда они могут привести к какому-либо озарению, открытию. По-видимому, в этом суть того, что человек называет интуицией особенно в творческой деятельности. Именно стохастические связи ЦНЦ обеспечивают научно-технический прогресс человечества, что предопределяет их особую важность [12].

Реальное внешнее воздействие вызывает в головном мозге возбуждение одновременно множества ЦНЦ, которое характерно для стохастического режима работы мозга, его творческой деятельности [13]. Возбуждение совокупности ЦНЦ в период между сном и бодрствованием (во время пробуждения) создает в головном мозге сюжет, возникающий при пробуждении. Реальное время, необходимое для создания такого сюжета, соответствует времени возбуждения всей совокупности ЦНЦ, т.е. несколько миллисекунд [13].

Исследовано [14], что уменьшение времени сна в старших возрастных группах, снижение выработки мелатонина, нарушение режима сон–бодрствование, инсомния, могут способствовать развитию дементных явлений. Направление потоков информации извне в кору головного мозга при бодрствовании и во сне во многом определяется функционированием энторинальной коры головного мозга. Мозг не проживает сновидения в реальном времени, а создает сюжет сновидения, используя информацию, содержащуюся в ЦНЦ, что занимает всего несколько миллисекунд.

Головной мозг огражден от внешнего влияния функциональным разрывом связи между новой корой и гиппокампом за счет энторинальной коры [15]. Мозг работает неосознанно и

внешняя информация в него поступать не может вследствие отсутствия информации о локализации свободных ячеек памяти, которая находится в гиппокампе.

Продолжаются исследования актуализированной современной проблемы циркадианных нейрокоммуникаций «мозга и сердца» в период электромагнитной и информационной нагрузки/перегрузки, влияния новой генетики и эпигенетики, изменения гемостаза и гомеостаза, формирование нового иммунитета и микробиоты, во взаимосвязи с современным нейробытом и нейромаркетингом, с 5П Медициной и 5G технологиями нейрокоммуникаций [15].

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 [16].

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук [16, 17], позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [17].

Нейросоциальное «Золотое сечение» новой ЛИЧНОСТИ сформировано на современных нейротесториях нарушений мышления и памяти, и основано на гетерогенной и полиморфной природе нового когнитивного расстройства [18]. Достижения в XXI веке биофизики, нейрофизиологии и нейрогенетики, позволило осуществить многомерный подход к исследованиям в разных областях современной нейронауки, где каждая из теорий вносит свой уникальный вклад в решение проблем нового мышления и нарушения памяти. За новый нейрогенный семилетний период сформировалась новая личность функционирующая на трех платформах: первая — искусственный интеллект и информационная перегрузка, вторая — хронический стресс и депрессии, третья — самоактуализация индивидуальной религиозности [18]. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность. Новая личность XXI века формируется и нейрофункционирует под системным генетическим и эпигенетическим взаимодействием: редактирования генома, биочипирования, тотальной нейронавигации 5G технологий [18].

Информационная новая личность — это способность управлять информационными потоками [19]. 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 [19]. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность [19].

Старение сердца — это сложный процесс, характеризующийся снижением функций сердца и ремоделированием желудочков и предсердий. Этот процесс включает утолщение стенки левого желудочка вследствие гипертрофии кардиомиоцитов, увеличение размеров левого предсердия, утолщение и уплотнение интимы сосудов вследствие отложения коллагена и кальция. Среди четко определенных признаков старения, включая геномную нестабильность, укорочения теломер, эпигенетические изменения, потерю протеостаза, нарушение регуляции восприятия питательных веществ, митохондриальную дисфункцию, старение клеток, истощение стволовых клеток и изменение межклеточной связи, многие особенности часто наблюдаются и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Например, укорочение теломер связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Укорочение теломер отражает кумулятивную нагрузку воспалительного, окислительного, возрастающего с возрастом прогрессирующего фиброза сердца, так как профибротические сигналы усиливаются при старении [20].

Старение сердца характеризуется увеличением камеры с утолщением стенки желудочка, тогда как старение сосудов характеризуется утолщением артерий, фиброзом и отложением атеросклеротических бляшек. 3-мерная (3D) архитектура хроматина регулируется метилированием ДНК, посттранскрипционными модификациями гистона (PTMs) и ремоделерами хроматина. Эти модификации хроматина действуют согласованно для контроля транскрипции РНК. При транскрипции, обработке РНК и модификации добавляют еще один уровень контроля над синтезом белка. Продукты РНК, включая длинные некодирующие РНК (lncRNAs), микроРНК и циркулярные РНК (circRNAs), в свою очередь регулируют ремоделирование хроматина, транскрипцию генов, обработку и модификацию мРНК. Примечательно, что эпигенетические модификации также регулируют экспрессию эпигенетических биомаркеров, таких как эпигенетические ферменты, которые, в свою очередь, модулируют 3D-архитектуру хроматина [20].

Наши исследования свидетельствуют, что эти комбинированные подходы обеспечат более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистого старения и заболеваний, и в конечном итоге облегчат разработку эффективных мер по лечению сердечно-сосудистых заболеваний человека [20, 22].

Современные знания о роли эпигенетики в сердечно-сосудистом старении и заболеваниях существенно возросли за последнее десятилетие. Стало ясно, что изменения в ремоделировании хроматина, заполнении ДНК и экспрессии ncRNA способствуют прогрессу сердечно-сосудистого старения и заболеваний. Однако наше понимание эпигенетической регуляции при старении в сердечно-сосудистой системе остается фрагментарным: спорно ли общие изменения в эпигенетических паттернах возвращаются в эмбриональное состояние или только сдвигаются к открытому хроматину. Иллюстрируя эпигенетический ландшафт во время патологического и физиологического старения, современные исследования сосредоточены на патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а не только на самом процессе старения. Каким образом связанные со старением эпигенетические изменения непосредственно влияют на трансформацию ССЗ, еще предстоит выяснить. Кроме того, эпигенетические факторы сосуществуют и тесно взаимосвязаны во время старения, но какие из них являются основными движущими силами, а какие-лишь следствиями?

Кроме того, остается неясным, как экологические стимулы, такие как курение и употребление алкоголя, влияют на архитектуру хроматина при старении сердца и заболеваниях. Экологические стимулы могут влиять на уровень АФК (активных форм кислорода) или повреждение ДНК влияют на эпигенетическую стадию или изменяют уровень метаболитов, таких как никотинамидадениндинуклеотид, ацетилкоэнзим А или S-

аденозилметионин, чтобы регулировать активность хроматин-модифицирующих ферментов. Новые технологии мультиомики в сочетании с интегративными подходами позволяют профилировать различные слои эпигенетических ландшафтов пространственно-временным способом, что будет иметь неопределимое значение для понимания молекулярных механизмов, участвующих в старении и заболеваниях сердца. Анализ эпигенетических реакций на внешние раздражители с временным разрешением иллюстрирует взаимодействие среды и эпигенома, которое модулирует старение.

Кроме того, технология редактирования CRISPR/Cas9 позволяет целенаправленно воздействовать на конкретные эпигенетические ферменты и манипулировать эпигенетическими путями специфичным для локуса образом, облегчая выяснение роли конкретных эпигенетических модификаций.

Ключевые механизмы, участвующие в восстановлении и регенерации сердца, включают: 1) выживание и защиту, 2) снижение воспаления, 3) межклеточную коммуникацию, 4) ангиогенез/васкуляризацию, 5) кардиомиогенез, 6) молекулярную регуляцию пролиферации и клеточного цикла, 7) старение сердца, связанное с нарушением репаративного и регенеративного потенциала. Эти механизмы действуют как независимо, так и коллективно, чтобы влиять на регенерацию сердца [21].

Старение сердца — гетерогенный процесс, характеризующийся повышенным уровнем АФК, повреждением геномной ДНК, эпигенетическими модификациями и укорочением теломера. Последствия старения в соответствии с этими вредными изменениями включают дефектный белковый гомеостаз, прогрессирующую потерю процессов контроля качества и накопление дисфункциональных органелл, которые непосредственно влияют на популяции кардиомиоцитов, фибробластов и стволовых клеток. Такие стохастические нарушения, инициируемые как внешними, так и внутренними стимулами, в конечном итоге приводят к нарушению сократительной функции, снижению показателей гемодинамики, а также к нарушению регенеративных реакций на травмы и стресс-стимулы [21].

В исследовании [23] показано влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ). В исследование включено 93 больных с ФП, перенесших КЭИ. Пациенты разделены на две группы: основную группу, в которой все больные (n=48) получали антикоагулянты, и группу сравнения (n=45), в которой антикоагулянты были назначены, но пациенты их не принимали. Длительность наблюдения составила 180,5±5,5 дня. За это время пациенты дважды посетили врача: первый визит — исходно, второй визит — через 24 нед. Всем пациентам выполняли объемную сфигмографию. Определяли уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов. Оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1. Полученные результаты свидетельствуют, что все пациенты основной группы и группы сравнения имели высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии. У пациентов обеих групп выявлено изменение всех морфометрических и функциональных параметров сердца. Отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, принимающих антикоагулянты, показатели, отражающие артериальную жесткость, имели статистически значимую положительную динамику. У больных основной группы отмечена значимая корреляция уровня артериального давления с индексом аугментации. Через 6 мес наблюдения у больных основной группы установлена сильная корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и всеми показателями ЭД. Через 24 нед. в обеих группах зарегистрировано 12

(12,9%) летальных исходов: 3 (6,25%) в основной группе и 8 (17,8%) в группе сравнения. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии [24].

В настоящее время используется международная классификация медицинских средств профилактики и терапии радиационных поражений, основанная на механизмах реализации противолучевого действия:

- радиопротекторы — препараты, осуществляющие противолучевое действие: на физико-химическом и биохимическом уровне во время быстро протекающих радиационно-химических реакций в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения путём частичной нейтрализации «кислородного эффекта»;

- радиомитигаторы — противолучевые препараты, которые реализуют свой эффект на системном уровне путём ускорения пострадиационного восстановления радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов, применяемые в том числе, в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения как лекарственные средства неотложной и ранней терапии радиационных поражений;

- радиомодуляторы — лекарственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию неблагоприятных факторов среды, включая ионизирующее излучение со снижением риска его канцерогенного эффекта и сокращения биологического возраста, посредством модуляции генной экспрессии, в том числе через «субстратное» обеспечение адаптационных сдвигов, влекущих за собой повышение антиоксидантной защиты организма; лекарственные средства для защиты от инкорпорации в организм техногенных радионуклидов; лекарственные препараты, предотвращающие проявления первичной реакции на облучение.

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.

Классификация нейромедиаторов и нейромодуляторов основана на их химической природе. Выделяют две группы нейромедиаторов [25]: 1) аминокислоты:  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, глутамат и аспарат; 2) биогенные амины.

Нейромодуляторы, в свою очередь, подразделяются на четыре большие группы [25]: 1) нейропептиды (эндорфин, мет-энкефалин, кальцитонин, вещество Р) образуются из крупных белковых молекул-предшественников. Из одного белка может быть образовано более одного нейропептида. В одной клетке может одновременно присутствовать более одного нейропептида, нередко выступая в роли комедиатора; 2) производные жирных кислот (эйкозаноиды и арахидоновая кислота) принимают участие в регуляции реакции воспаления, лихорадки и др.; 3) пурины и пиримидины (внеклеточные АТФ, АДФ, аденин, а также УТФ и УДФ). 4) газообразные вещества (NO, CO и H<sub>2</sub>S) характеризуются отсутствием специфических механизмов накопления и хранения внутри клетки, а также отсутствием специфических рецепторов на постсинаптической мембране.

Актуальность проблематики связана, с быстрым применением ядерной энергии и радиологических технологий в национальной экономике. Воздействие облучения вызывает серьезные повреждения организма человека, а для медицинской защиты требуются

радиозащитные средства. Поиск безопасных и эффективных радиозащитных агентов является ключом к ядерной чрезвычайной ситуации. Недавно Toll-подобные рецепторы (TLR) и путь сигнала, чувствительного к кислороду PHD-HIF, были широко изучены для радиозащиты. В этой области был достигнут значительный прогресс, и был найден ряд радиозащитных агентов. Имеются достижения в полученных результатах радиозащитных ролей сигнального пути TLR и сигнального пути PHD-HIF и выявлены общие принципы разработки новых радиозащитных агентов. Эти результаты предоставят возможности для разработки новых стратегий предотвращения травм, вызванных ионизирующим излучением (ionizing radiation) (ИИ / IR), в событиях общественного здравоохранения [26].

С развитием ядерной энергетики и радиологических технологий в народном хозяйстве и военной сфере риск радиационного поражения людей значительно возрастает. Аварии атомных электростанций и облучающих устройств могут вызвать тяжелые последствия для здоровья населения. Кроме того, возрастает потенциальный риск локальной ядерной войны и ядерного терроризма, что выдвигает новые требования к медицинской защите. Медикаментозная терапия и профилактика являются основным выбором для повреждения, вызванного ИИ/IR. Поиск безопасных и эффективных радиозащитных средств является ключом к ядерной аварийной ситуации [26].

Воздействие значительной дозы IR всего тела вызывает острый лучевой синдром (ARS). Возникновение APC-сложный процесс. После воздействия IR макромолекулы, такие как ДНК и белки в клетках, могут быть непосредственно ионизированы и возбуждены или косвенно атакованы свободными радикалами. В результате повреждения макромолекул вызывают клеточные нарушения, такие как остановка клеточного цикла и апоптоз клеток. Когда повреждение клетки превышает ее способность к восстановлению, клетка, по-видимому, умирает. Кроме того, гибель клеток вызывает дисфункцию тканей или органов и в конечном итоге приводит к APC [26].

Радиационные контрмеры — это, радиопротекторные средства, снижающие вредное воздействие ионизирующего излучения. Они имеют широкий спектр применения, простирающийся от защиты нормальных тканей онкологических больных во время лучевой терапии до защиты людей после радиологических или ядерных аварий. Несмотря на скрининг тысяч природных и синтетических соединений, лишь немногие нашли место в клинике с ограниченной переносимостью. Поэтому механистическое понимание имеет важное значение при разработке более подходящих и индивидуальных средств радиационной контрмеры [27].

Радиопротекторы разнообразны и действуют через широко варьирующие механизмы, которые можно классифицировать по 10 категориям [27]: 1) удаление свободных радикалов; 2) усиление репарации ДНК; 3) синхронизация клеток; 4) модуляция редокс-чувствительных генов; 5) модуляция факторов роста и цитокинов; 6) ингибирование апоптоза; 7) перепрофилирование препарата; 8) взаимодействие и хелатирование радионуклидов; и терапевтические методы регенерации тканей, такие как 9) генная терапия; 10) терапия стволовыми клетками.

Наиболее распространенным механизмом радиопротекции является удаление свободных радикалов, тогда как модуляция факторов роста, цитокинов и редокс-генов становятся эффективными стратегиями [27]. Разрабатываются и могут быть применены в ближайшем будущем генные и стволовые клеточные терапии в качестве терапевтических радиационных контрмер для минимизации побочных эффектов радиационного воздействия путем регенерации тканей [27].

Разработка защитных средств против вредных излучений была предметом исследований на протяжении десятилетий. Однако эффективные (идеальные) радиопротекторы и радиомитигаторы остаются нерешенной проблемой. Поскольку вызванное ионизирующим излучением повреждение клеток в первую очередь связано со свободными радикалами, радикальные поглотители перспективны в качестве потенциальных радиопротекторов. Ранняя разработка таких агентов была сосредоточена на синтетических соединениях тиола, например, амифостине (2-(3-аминопропиламино) этилсульфанилфосфоновой кислоте), одобренном в качестве радиопротектора [28].

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США), но для ограниченных клинических показаний и не для неклинических применений. На сегодняшний день ни одно новое химическое вещество не было одобрено FDA в качестве контрмеры против радиации при остром лучевом синдроме (ARS) [28].

Все одобренные FDA радиационные контрмеры (filgrastim, рекомбинантная форма ДНК естественного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, G-CSF; пегфилграстим, пегилированная форма рекомбинантного человеческого G-CSF; сарграмостим, рекомбинантный гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GM-CSF) классифицируются как радиомитигаторы [28].

Облучение является эффективным методом лечения рака. Помимо лечебных эффектов излучений, ионизирующие излучения взаимодействуют с биологическими системами и генерируют активные формы кислорода, которые мешают нормальному клеточному процессу. Предыдущие исследования проводились только на нескольких синтетических радиопротекторах, главным образом из-за некоторых ограничивающих эффектов. Нутрицевтики действуют как эффективные радиопротекторы для защиты тканей от вредного воздействия радиации. Основным механизмом радиопротекции нутрицевтиков является удаление свободных радикалов, в то время как другие стратегии включают модуляцию путей сигнальной трансдукции, таких как MAPK (JNK, ERK1/2, ERK5 и P38), NF-κB, цитокины и экспрессия их белковых регуляторных генов [29]. Радиопротекторные эффекты нутрицевтиков, включая витамин E, C, сероорганические соединения, фенилпропаноиды и полисахариды — природные объекты защищают от радиационно-индуцированного повреждения ДНК, посредством антиоксидантной защиты и радиопротекторного молекулярного механизма нутрицевтиков, путей репарации ДНК, противовоспалительного, иммуномодулирующего эффектов и регенерации кровяных клеток [29].

В настоящее время ионизирующие излучения используются в различных медицинских и других целях. Эти цели включают воздействие ионизирующих излучений. Следовательно, люди подвержены риску острых или поздних эффектов. Ежегодно миллионы больных раком проходят лучевую терапию во время курса лечения. Кроме того, некоторые радиологические или ядерные события в последние годы представляют угрозу для людей, поэтому необходимы стратегии смягчения последствий радиации [30]. Амифостин, первый одобренный FDA радиопротектор, показал некоторые токсичности, которые ограничивают его использование и эффективность. Из-за этих побочных эффектов ученые исследовали другие агенты с меньшей токсичностью для лучшей радиопротекции и возможного смягчения летальных последствий ионизирующих излучений после случайного воздействия [30]. Флавоноиды показали многообещающие результаты для радиопротекции и могут вводиться в более высоких дозах с меньшей токсичностью [30]. Исследования по смягчению токсичности, вызванной ионизирующим излучением, были сосредоточены на природных антиоксидантах. Детоксикация свободных радикалов, управление воспалительными реакциями и ослабление сигнальных путей апоптоза в радиочувствительных органах



являются основными механизмами радиационной защиты и смягчения последствий с помощью флавоноидов и природных антиоксидантов. Однако в нескольких исследованиях было высказано предположение, что комбинация в форме некоторых антиоксидантов может более эффективно смягчать радиационную токсичность по сравнению с одной формой антиоксидантов [30].

Почти с самого раннего использования ионизирующего излучения многие в радиационном сообществе работали над защитой нормальных тканей от нежелательного радиационного повреждения или спасением их от последствий воздействия. Однако, несмотря на более чем столетие таких исследований, цели не были достигнуты и только постепенные успехи, и, с уверенностью, не было найдено прямой панацеи [31].

Радиопротекторные агенты уменьшают повреждение ДНК, о чем свидетельствуют результаты *in vitro*, *in vivo* и в рандомизированных контролируемых исследованиях на людях [32]. Их использование в клинической медицине для уменьшения повреждения ДНК и перекисного окисления липидов может привести к снижению канцерогенеза и тератогенеза и может улучшить заболеваемость и смертность пациентов. Хотя радиопротекторы теоретически должны снижать канцерогенез и тератогенез, мы не смогли найти долгосрочных исследований, которые показали бы, что радиопротекторы предотвращают долгосрочные стохастические эффекты радиационного воздействия (например, рак). Одна из областей интереса заключается в том, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [32].

Это [32] наблюдение говорит о том, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторный эффект. Многие из агентов, которые были исследованы и признаны обладающими радиопротекторным потенциалом, являются недорогими и хорошо переносимыми. Хотя многие из радиопротекторов, могут усиливать естественные антиоксиданты или выступать в качестве прямых поглотителей свободных радикалов, это не единственный механизм, с помощью которого ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК и клеток. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных механизмов радиопротекции, которые могут помочь нам лучше идентифицировать радиопротекторные агенты. В то время как долгосрочные исследования должны быть проведены для установления клинической ценности использования радиопротектора в условиях медицинской визуализации, вред и стоимость добавления этих агентов незначительны [32].

Медицинская визуализация стала центральным компонентом ухода за пациентами для обеспечения ранней и точной диагностики. К сожалению, многие методы визуализации используют ионизирующее излучение для генерации изображений. Ионизирующее излучение даже в низких дозах может вызывать прямое повреждение ДНК и генерировать активные формы кислорода и свободные радикалы, что приводит к повреждению ДНК, белков и липидных мембран. Это повреждение клеток может привести к апоптозу, некрозу, тератогенезу или канцерогенезу. До 2% случаев рака (и связанных с ним 15 000 смертей в год) могут быть связаны только с воздействием компьютерной томографии. Радиопротекторные агенты были исследованы с использованием различных моделей, включая клетки, животных и в последнее время людей. Полученные данные свидетельствуют о том, что радиопротекторные агенты, работающие через различные механизмы, имеют потенциал для уменьшения повреждения свободных радикалов, вызванного ионизирующим излучением. Радиопротекторные агенты могут быть полезны в качестве дополнения к медицинской визуализации для снижения заболеваемости и смертности пациентов из-за

воздействия ионизирующего излучения. Некоторые радиопротекторные агенты могут быть найдены в больших количествах в богатых антиоксидантами продуктах питания, что позволяет предположить, что конкретная рекомендация по диете может быть полезна для радиопротекции.

Медицинская визуализация стала центральным компонентом современной медицинской диагностики. За последние 10 лет более широкое использование рентгеновских исследований и компьютерной томографии (КТ) привело к соответствующему увеличению воздействия ионизирующего излучения на пациентов, повышая осведомленность общественности о его вредных последствиях. Несмотря на заметное снижение дозы облучения, связанное с отдельными сканированиями, увеличение использования медицинской визуализации является основным фактором радиационного облучения и радиационно-ассоциированной патологии. Ионизирующее излучение оказывает немедленное, измеримое вредное воздействие на клетки, включая увеличение активных форм кислорода (АФК), генерацию одноцепочечных разрывов ДНК (SSB) и двухцепочечных разрывов ДНК (DSB). Альтернативно, предложено использовать различные агенты для модуляции повреждения клеток, связанного с радиационным воздействием. Например, постулируется, что антиоксиданты или соединения, повышающие уровень глутатиона, могут снижать повреждение ДНК, теоретически снижая канцерогенез после облучения. Ионизирующее излучение широко используется в медицинской диагностике, терапии рака и имеет дополнительное промышленное применение. Известные опасности, связанные с воздействием ионизирующего излучения на человека, включают: индукцию клеточной гибели, генетические мутации и канцерогенез. В дополнение к прямым клеточным эффектам радиационное воздействие также может повреждать клетки путем генерации активных форм кислорода (т. е. перекиси водорода, гидропероксидов липидов, супероксида, гидроксида, гидрида и пероксинитрита). Активные формы кислорода (АФК) образуются, когда ионизирующее излучение поглощается небольшими молекулами, в первую очередь водой, окружающей клеточные биомолекулы. Эти АФК реагируют с клеточным содержимым, включая ДНК и белки [33].

Клетка реагирует на повышенную концентрацию свободных радикалов, вырабатывая природные антиоксиданты (включая супероксиддисмутазу, глутатион, каталазу), которые могут минимизировать или устранить индуцированное свободными радикалами повреждение клеточных структур (Рисунок 1).

Глутатионпероксидаза в первую очередь катализирует превращение гидроксид-ионов в воду. Супероксиддисмутаза преобразует ионы супероксида в перекись водорода, которая затем превращается каталазой в кислород и воду. Супероксиддисмутаза существует в нескольких различных изоформах, каждая из которых специализирована на определенных участках клетки. При воздействии повышенных уровней ионизирующего излучения в клетке повышается экспрессия антиоксидантных ферментов. Однако, когда уровень АФК подавляет эти клеточные защитные силы, клетка будет поддерживать повреждение (дозозависимым образом), которое может привести к канцерогенезу, тератогенезу, некрозу или апоптозу [33]. Ионизирующее излучение индуцирует повреждение клеточных структур двумя основными способами: прямое повреждение ДНК и генерацию свободных радикалов, содержащих реактивные молекулы. Свободные радикалы образуются в результате взаимодействия ионизирующего излучения с небольшими молекулами кислорода (включая воду). Эти взаимодействия обычно образуют гидроксид и генерируют свободные электроны. Свободные электроны могут затем взаимодействовать с внутриклеточным кислородом с образованием супероксида.

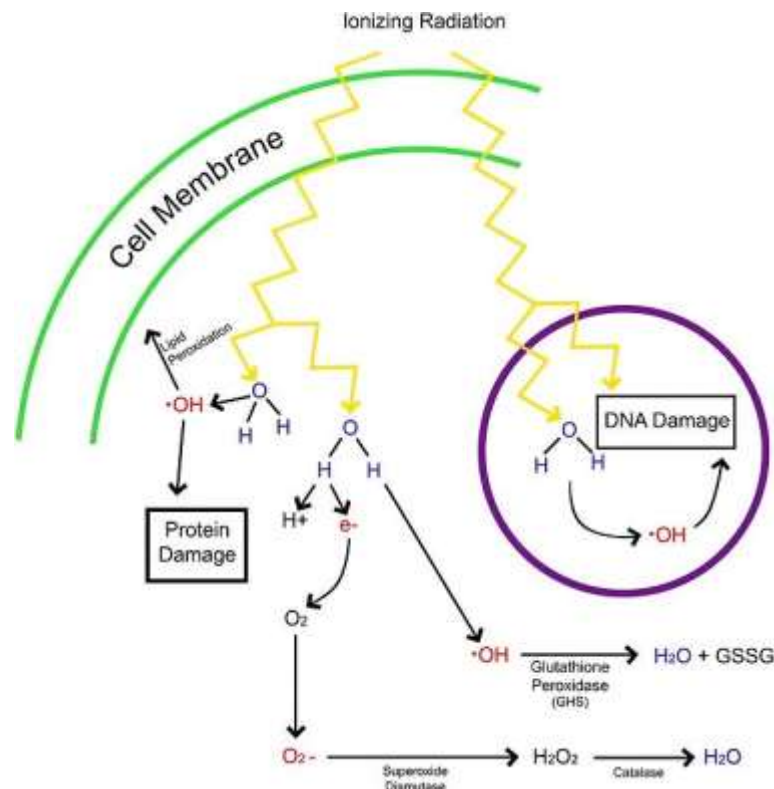


Рисунок 1. Генерация активных форм кислорода (АФК) в ответ на ионизирующее излучение [33]

Свободные радикалы, генерируемые ионизирующим излучением, могут вступать в реакцию с ДНК, липидными мембранами и белками, вызывая повреждение и/или дисфункцию различных клеточных структур. Клетка имеет механизмы, предназначенные для смягчения и управления повреждением от свободных радикалов. Ионы гидроксида восстанавливаются ферментом глутатионпероксидазой, а ионы супероксида восстанавливаются до перекиси водорода супероксиддисмутазой. Перекись водорода, генерируемая супероксиддисмутазой, используется каталазой для генерации воды. Значительное повреждение клеточных структур происходит, когда индуцированная ионизирующим излучением генерация радикалов опережает способность клетки очищать эти реактивные молекулы [33].

Введение радиопротекторных агентов было предложено в качестве одного из способов уменьшить вредное воздействие радиации на клетки. Антиоксиданты обладают потенциалом действовать как поглотители свободных радикалов и, таким образом, уменьшать некоторые повреждения ДНК, вызванные ионизирующим излучением. Теоретически это вмешательство позволило бы клеточной защите идти в ногу со свободными радикалами, генерируемыми радиационным воздействием (при условии, что внутриклеточный уровень антиоксидантов достаточен во время радиационного воздействия). Радиопротекторные соединения могут подавлять образование свободных радикалов, удалять свободные радикалы, индуцировать выработку естественных радиопротекторов (таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза), усилить репарацию ДНК, уменьшать постлучевую воспалительную реакцию или даже задерживать клеточное деление, давая клеткам больше времени для восстановления или апоптоза. Хотя было показано, что радиопротекторы эффективны в снижении побочных эффектов лучевой терапии, в настоящее время радиопротекторы не используются в диагностической радиологии (Рисунок 2).

Ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК как прямо, так и косвенно. Непрямое повреждение происходит через связанное с радиацией образование свободных радикалов. Двухцепочечные разрывы (ДСР) являются наиболее распространенной формой повреждения ДНК, связанной с ионизирующим излучением. После генерации DSB запускается каскад ферментативных процессов, позволяющих репарации ДНК или индуцировать апоптоз.

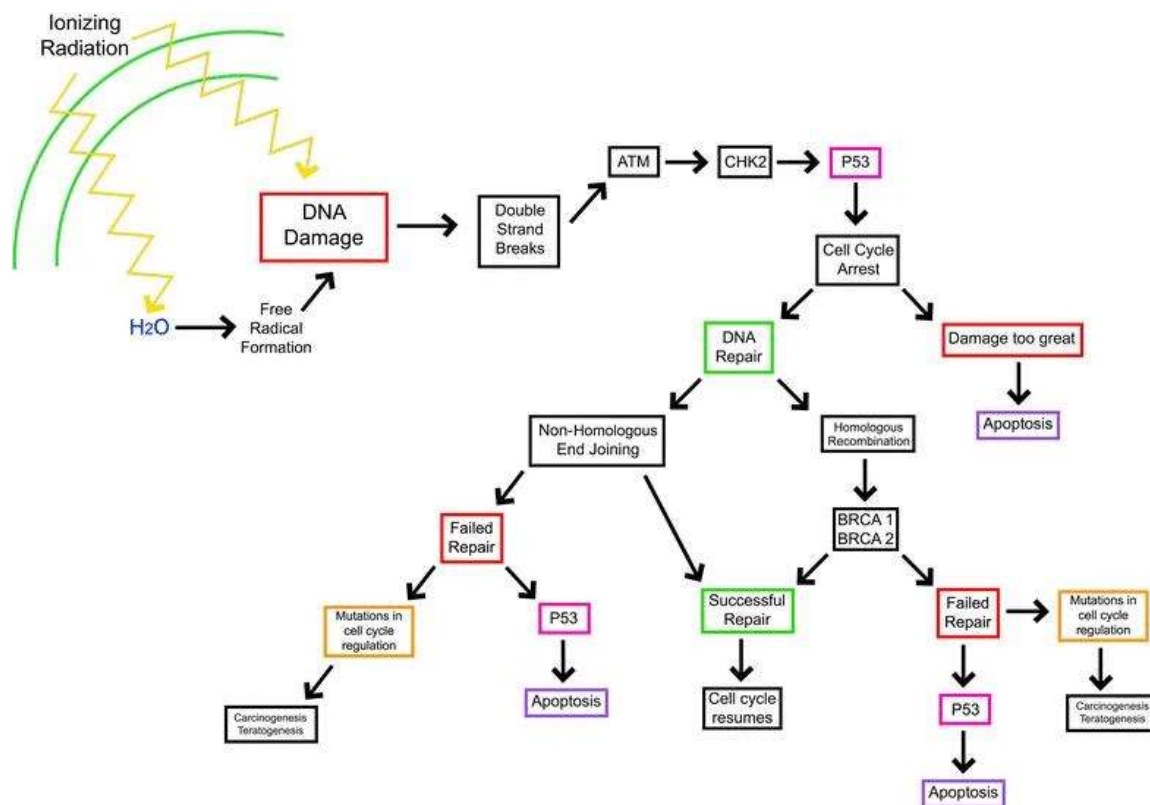


Рисунок 2. Нижестоящие молекулы и эффекты после повреждения ДНК ионизирующим излучением [33]

Этот процесс включает активацию p53 и индукцию остановки клеточного цикла. Если повреждение превышает способность клетки к самовосстановлению, произойдет либо апоптоз, либо некроз. Альтернативно, существуют два общих механизма репарации DSB: негомологичное концевое соединение и гомологичная рекомбинация. При гомологичной рекомбинации ферменты BRCA 1 и BRCA 2 активируются и инициируют репарацию. Если ремонт успешен, клеточный цикл может возобновиться. Если гомологичная рекомбинация не удалась, клетка, скорее всего, подвергнется апоптозу. Важно отметить, что сбой этих процессов в настройке значительных мутаций в регуляции клеточного цикла или апоптотического пути может привести к канцерогенной трансформации. При негомологичном соединении концов, как следует из названия, негомологичные концы соединяются вместе, чтобы смягчить повреждение ДНК.

Ресвератрол является известным антиоксидантом и поглотителем свободных радикалов, а также, как известно, оказывает значительное влияние на клеточный цикл, включая стабилизацию p53 и изменение концентраций про- и антиапоптотических белков. В одном исследовании было обнаружено, что ресвератрол оказывает проапоптотическое действие на линии лейкозных, молочных и эпидермоидных клеток, а также ингибирующую рост

активность в некоторых линиях раковых клеток человека. При введении ресвератрола перед облучением повреждение ДНК и гибель колоний были увеличены в клетках глиобластомы, обработанных ресвератролом, по сравнению с контролем. Фирузи и др. [33] далее показали, что ресвератрол связывается с HIF1- $\alpha$  в гипоксических условиях (часто встречается при опухолевом росте), что приводит к стабилизации p53 и снижению функции васкулогенного VEGF.

Другими словами, ресвератрол снижал рост новых сосудов в клетках глиобластомы, одновременно стабилизируя внутриклеточные механизмы обнаружения и уничтожения генетически мутированных клеток. Механизмы повышенной гибели клеток, описанные Firouzi et al. [30] дополняются эффектами, описанными Carsten et al. Обнаружили, что ресвератрол снижает экспрессию антиапоптотических белков, таких как BCL2, и увеличивает экспрессию проапоптотических белков, таких как BAX, в раковых клетках. Таким образом, ресвератрол может в конечном итоге оказаться полезным при заболеваниях, связанных с клеточным циклом или АФК, включая радиационно-индуцированное повреждение клеток.

Снижение апоптоза и улучшение выживаемости клеток соответствовали снижению генерации АФК по сравнению с контролем без ИФ. Предположили, что снижение апоптоза связано с уменьшением АФК. Ресвератрол был одним из наиболее широко изученных в этой области, оказывая влияние на экспрессию циклина и, следовательно, прогрессирующее клеточного цикла. Было также показано, что он индуцирует p53 [33].

Кроме того, в исследовании было показано, что амифостин индуцирует экспрессию p53 и ингибирует его деградацию. Было показано, что мелатонин ингибирует прогрессирующее до фазы G0 в эндотелиальных клетках. Карвакрол оказывал ингибирующее действие на клеточный апоптоз. Витамин E, моноамин и актеозид ингибируют проапоптотические белки Bax и Bak. Показано, что актеозид ингибирует экспрессию каспазы 3 и, таким образом, уменьшает апоптоз. Аналогично, было показано, что аторвастатин снижает экспрессию каспазы 3. Изофраксидин ингибирует как цитохром C, так и каспазы, в частности каспазу 3, что приводит к снижению апоптоза. Большинство авторов предположили, что исследуемые радиопротекторы могут выступать в качестве поглотителей свободных радикалов или индукторов природных антиоксидантов.

Мелатонин, известный радиопротекторный агент, был изучен в условиях плазмид ДНК. Они обнаружили, что ДНК-плазмиды, предварительно обработанные мелатонином, показали снижение SSBs и DSBs в ответ на излучение. Наблюдаемая активность мелатонина в этом исследовании была дозозависимой, с 30%-ным снижением DSBs в предварительно обработанных клетках с низкой дозой и “практически не обнаруживаемым DSBs” в предварительно обработанных клетках с высокой дозой [33]. Эффективность мелатонина в этих плаزمиде сохранялась при воздействии различных уровней радиации: чем больше мелатонина, тем меньше SSB и DSB в предварительно обработанной плазмидной ДНК по сравнению с контролем [33]. Мелатонин также снижал повреждение ДНК заряженными частицами: плазмиды в растворе с мелатонином, обработанные ионами железа, показали снижение DSBs на 41% по сравнению с контролем [33]. Они предположили, что мелатонин усиливает антиоксидантные ферменты, увеличивает распределение клеток в S-фазе и уменьшает G0/G1 клеток, снижает перекисное окисление липидов, что может объяснить его защитный механизм [33].

Радиопротекторные агенты уменьшают повреждение ДНК, о чем свидетельствуют результаты *in vitro*, *in vivo* и в рандомизированных контролируемых исследованиях на людях. Их использование в клинической медицине для уменьшения повреждения ДНК и перекисного окисления липидов может привести к снижению канцерогенеза и тератогенеза и

может улучшить заболеваемость и смертность пациентов. Хотя радиопротекторы теоретически должны снижать канцерогенез и тератогенез, мы не смогли найти долгосрочных исследований, которые показали бы, что радиопротекторы предотвращают долгосрочные стохастические эффекты радиационного воздействия (например, рак). Одна из областей интереса заключается в том, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете. Это наблюдение говорит о том, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторный эффект. Многие из агентов, которые были исследованы и признаны обладающими радиопротекторным потенциалом, являются недорогими и хорошо переносимыми. Хотя многие из радиопротекторов, обсуждаемых в этой статье, могут усиливать естественные антиоксиданты или выступать в качестве прямых поглотителей свободных радикалов, это не единственный механизм, с помощью которого ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК и клеток. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных механизмов радиопротекции, которые могут помочь нам лучше идентифицировать радиопротекторные агенты. В то время как долгосрочные исследования должны быть проведены для установления клинической ценности использования радиопротектора в условиях медицинской визуализации, вред и стоимость добавления этих агентов незначительны [33].

Поиск эффективных радиопротекторов для защиты от радиационно-индуцированной токсичности, вызванной плановым или случайным облучением, все еще продолжается во всем мире. Несмотря на десятилетия исследований и разработок широко различных биохимических классов природных и производных соединений, безопасный и эффективный радиопротектор в значительной степени не разработан. В исследовании [33] дана оценка доказательств радиопротекторных свойств классических тиолов, витаминов, минералов, диетических антиоксидантов, фитохимикатов, ботанических и бактериальных препаратов, ДНК-связывающих агентов, цитокинов и хелаторов, включая адаптогены. Там, где была продемонстрирована радиопротекция, соединения показали умеренные дозовые модифицирующие факторы в диапазоне от 1,1 до 2,7. На сегодняшний день лишь немногие соединения нашли путь к клинике с ограниченным запасом назначения дозы из-за побочных эффектов. Большинство из этих соединений (амифостин, филгратин, пегфилграстим, сарграмостим, палифермин, рекомбинантный флагеллин сальмонелл, прусская синь, йодид калия) действуют главным образом через очистку свободных радикалов, модуляцию окислительного стресса, трансдукцию сигнала, пролиферацию клеток или усиливают элиминацию радионуклидов. Однако прогресс в радиопротекции остается затрудненным из-за низкого предела толерантности. Будущая разработка более эффективных радиопротекторов требует соответствующего нетоксичного соединения, модельной системы и биомаркеров радиационного воздействия. Они важны для проверки эффективности радиопротекции физиологических тканей во время лучевой терапии и полевого применения в случаях ядерных событий [34].

Желаемые свойства радиопротектора включают: низкую токсичность в терапевтических концентрациях, способность уменьшать повреждение многих органов с помощью фактора снижения высоких доз, экономичность, обильное и пероральное введение. Радиопротекторы в широком смысле подразделяются на три группы: радиопротекторы, смягчители радиации и терапевтические агенты. Исторически сложилось так, что радиопротекторы относятся к агентам, которые защищают организмы от клеточных и молекулярных повреждений во время облучения, преимущественно путем усиления механизма антиоксидантной защиты за счет удаления свободных радикалов.

Смягчители представляют собой агенты, вводимые после облучения, но до появления симптомов, и в целом защищают организм, усиливая репарацию ДНК, клеточную сигнализацию и модулируя тиолово-редокс-систему клеток. Лучевые терапевтические агенты вводят после появления симптомов для регенерации тканей путем стимуляции деления функциональных неповрежденных клеток. Альтернативно, радиопротекторы также классифицируются как радиопротекторы, адаптогены и абсорбенты. Радиопротекторы состоят из антиоксидантных и сульфгидрильных соединений. Адаптогены - это соединения, которые повышают радиорезистентность, действуя как стимулятор защитной системы путем усиления антиоксидантов и репарации. Наконец, абсорбенты-это соединения, которые, вероятно, будут действовать как хелатирующие агенты для защиты человека от проглоченных радионуклидов [34].

Хотя радиопротекторы могут быть сгруппированы в радиопротекторы, смягчители радиации и терапевтические агенты или альтернативно в радиопротекторы, адаптогены и абсорбенты, не существует единой системы, которая могла бы однозначно классифицировать различные соединения. Нет сомнений в том, что число агентов, изученных на предмет их радиопротекторного потенциала, чрезвычайно велико. Здесь мы стремились представить всеобъемлющий, но краткий текущий отчет об этих разнообразных соединениях. Мы оценили доказательства их радиопротекторной эффективности и будущие разработки в этой области. Поэтому в этом обзоре мы сгруппировали известные радиопротекторы в соответствии с их биохимическими классами наряду с потенциальными клиническими применениями, как показано в схематическом представлении (Рисунок 3) [34].

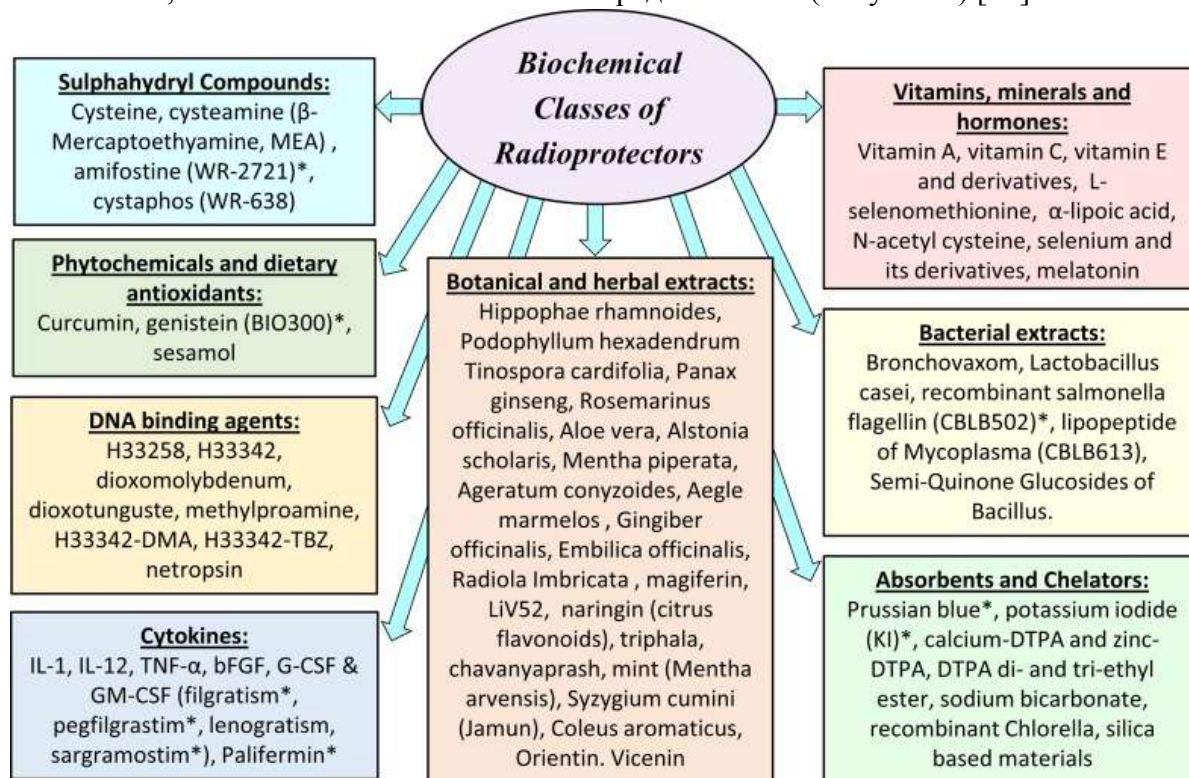


Рисунок 3. Схема различных классов радиопротекторов [34]

Для оценки радиопротекторной способности эффективность различных радиопротекторов выражается в терминах дозимодифицирующего фактора (ДМФ). ДМФ или восстановительный коэффициент определяется как отношение доз облучения, вызывающих аналогичные эффекты в присутствии или отсутствии соединения. Поскольку эксперимент на

человеке невозможен, исследования проводились с использованием культур клеток *in vitro* и моделей животных *in vivo*. 30-дневная выживаемость облученных мышей считается конечной точкой золотого стандарта для проверки эффективности радиопротектора [34].

Амифостин (этиол) специально одобрен FDA в качестве радиопротектора, который предотвращает кумулятивную токсичность нормальных тканей, связанную с лечением рака, и предлагает значительное снижение радиационно-индуцированной ксеростомии у пациентов с лучевой терапией головы и шеи. Генистеин (BIO300) в настоящее время имеет статус исследуемого нового препарата (IND) в качестве радиопротектора нормальных тканей для профилактики острых лучевых синдромов.

Neupogen (filgrastim), Neulasta (pegfilgrastim) и Leukine (sargramostim) для улучшения нейтропении, вызванной лечением рака, эти соединения в настоящее время исследуются в качестве агентов противодействия радиации. Палифермин (Kepivance) является одобренным FDA рекомбинантным производным фактора роста кератиноцитов человека (KGF), который используется для лечения мукозита полости рта у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Рекомбинантный флагеллин сальмонеллы CBLB502 (Entilimod) одобрен FDA в качестве препарата вне этикетки, который может использоваться во время ядерных или радиологических аварий для защиты от острых радиационных синдромов. Радиогардаза и йодид калия (KI) являются одобренными FDA декорпорирующими агентами для увеличения скорости элиминации радионуклидов при внутреннем загрязнении. В исследовании [35] представлены механизмы проверенных радиопротекторов, начиная от очистки от свободных радикалов (наиболее известный механизм радиопротекции) и заканчивая молекулярной радиопротекцией (например, повышением экспрессии белков теплового шока). Наконец, мы обсуждаем природные соединения с радиопротекторными свойствами в контексте этих механизмов.

Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения больных раком. Около 60% всех больных раком получают ионизирующее излучение (ИИ/IR) в рамках своего терапевтического режима. В то время как ИИ/IR является мощным инструментом для уничтожения раковых клеток, он также токсичен для нормальных клеток и вызывает повреждение клеток и нежелательные побочные эффекты. ИК воздействует на биологические молекулы как прямо, так и косвенно. Прямые эффекты опосредуются прямым взаимодействием ИК с отдельными фрагментами ДНК, а косвенные эффекты возникают через активные формы кислорода АФК, продуцируемые из молекул, окружающих ДНК. Поскольку биологические системы содержат 75-90% воды, косвенный эффект возникает в результате реакции продуктов радиолиза воды (ОН: гидроксильные радикалы, сольватированные электроны и атомы водорода) с ДНК. Гидроксильный радикал обладает высокой реакционной способностью, обладает мощным окислительным действием и может диффундировать, вступая в реакцию со всеми компонентами клетки (Рисунок 4).

ДНК, липиды и белки являются основными мишенями для гидроксильных радикалов. Высвобождение связанных с повреждением молекул и цитокинов или хемокинов в ответ на повреждение ДНК, генерацию АФК и апоптоз, вызванные ИИ/IR, активируют иммунную систему и вызывают воспаление. Эта иммунная активация приводит к острой воспалительной фазе, которая характеризуется усиленным провоспалительным ответом. Индукция воспаления и репарации после IR сопровождается гибелью митотических клеток и последующим высвобождением цитокинов и факторов роста, что приводит к хронической фазе повреждения IR. Многие заболевания связаны с IR-реакциями, в том числе вызванными острой фазой повреждения (воспаление органов) или хронической фазой повреждения



(фиброз, атрофия, повреждение сосудов, бесплодие и вторичные злокачественные новообразования) (Рисунок 4) [35].

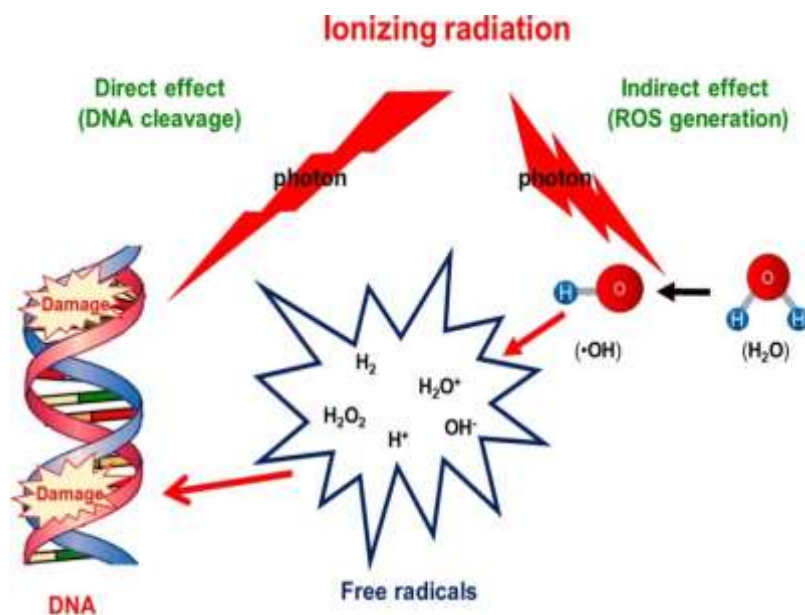


Рисунок 4. Прямое и не прямое действие излучения [35]

Радиационные эффекты обычно делятся на острые, или ранние, и поздние эффекты, которые индуцируются после начальных реакций на излучение (Рисунок 5).

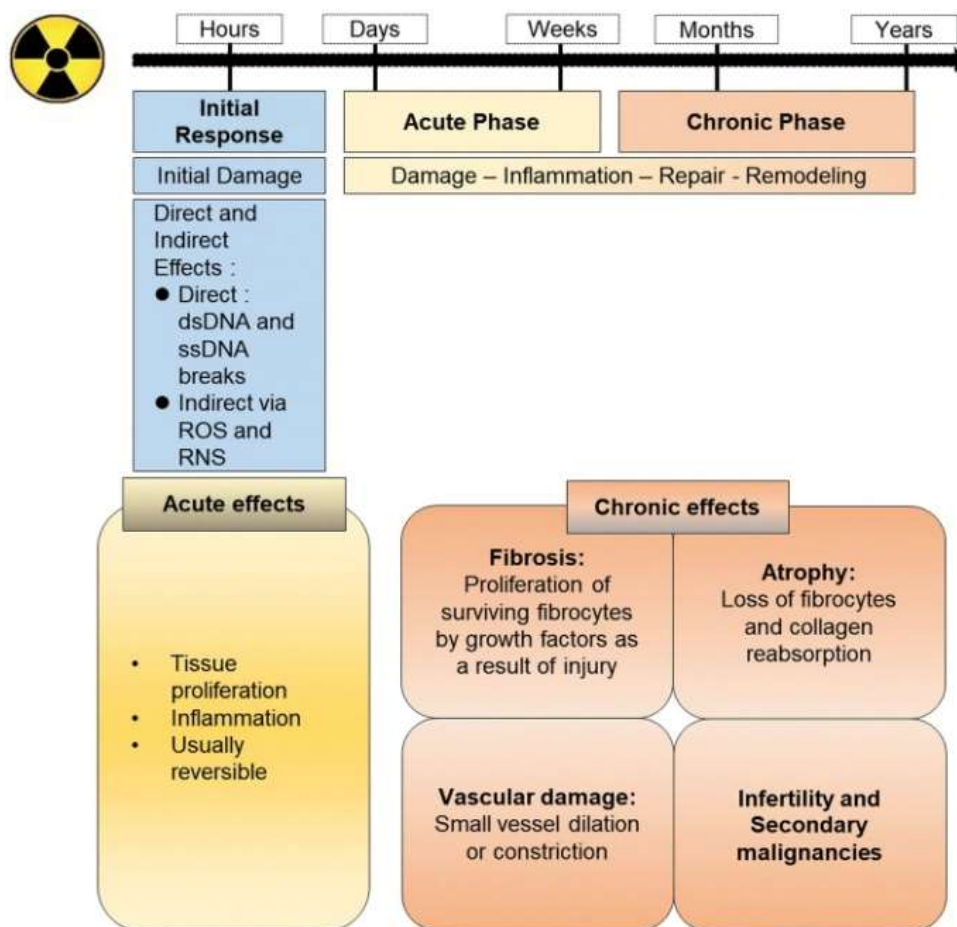


Рисунок 5. Острые и поздние эффекты радиационного воздействия [35]

Они демонстрируют различные паттерны реакции на дозы облучения. Острые эффекты возникают в результате гибели большого количества клеток в ткани с быстрыми темпами оборота и происходят в течение нескольких дней или недель после облучения. Поздние эффекты возникают от месяцев до лет после облучения в тканях с медленным оборотом клеток и обычно являются стойкими и прогрессирующими. Двухцепочечная ДНК dsDNA, ssDNA однонитевая ДНК, ROS реактивные формы кислорода, RNS реактивные формы азота. Существует значительный интерес к защите нормальных клеток от ИР. В дополнение к технологическим улучшениям в доставке и точности ИР, фармакологические агенты используются в качестве альтернативы для снижения токсичности для нормальных тканей. Исследовательская программа ИР Национального института рака предложила следующую фармакологическую классификацию агентов с защитными свойствами ИР в зависимости от времени введения: (а) защита, (b) смягчение и (с) терапевтические агенты. Идеальный радиопротектор должен предотвращать прямое острое или хроническое воздействие на нормальную ткань, легко распределяться без токсичности и не защищать опухоли от ИР. Радиопротекторы используются в качестве профилактической стратегии против химических эффектов в соответствии с предложенной классификацией. Их вводят перед лучевой терапией или ИР -облучением для предотвращения возникновения острых или хронических эффектов. Смягчители уменьшают ИР -воздействие на нормальные ткани до появления симптомов и вводятся во время или вскоре после лучевой терапии или ИР -облучения. Наконец, терапевтические агенты используются для лечения после ИР для уменьшения вредных или хронических эффектов и вводятся после появления симптомов.

Терапевтические средства первоначально разрабатывались в случае случайного ИР-облучения и позже были адаптированы для лечения острых или хронических эффектов после ИР-облучения [35]. Радиопротекторы классифицируются в зависимости от того, когда они вводятся в отношении излучения и/или его эффектов. Природные соединения с радиопротекторными эффектами происходят через различные механизмы, такие как очистка от свободных радикалов, противовоспаление, содействие репаративной активности, регенерация кроветворных клеток и воздействие на молекулярные уровни. Механизмы радиопротекторов участвуют в радиационной реакции и репарации повреждений тканей, которые могут быть потенциальными фармакологическими мишенями для разработки идеальных радиопротекторов. DSB double strand break, SSB single strand break, WBC лейкоциты, эритроциты RBC.

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 ИР -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 ИР. Поэтому использование природных соединений может быть хорошей стратегией в разработке идеальных радиопротекторов [35].

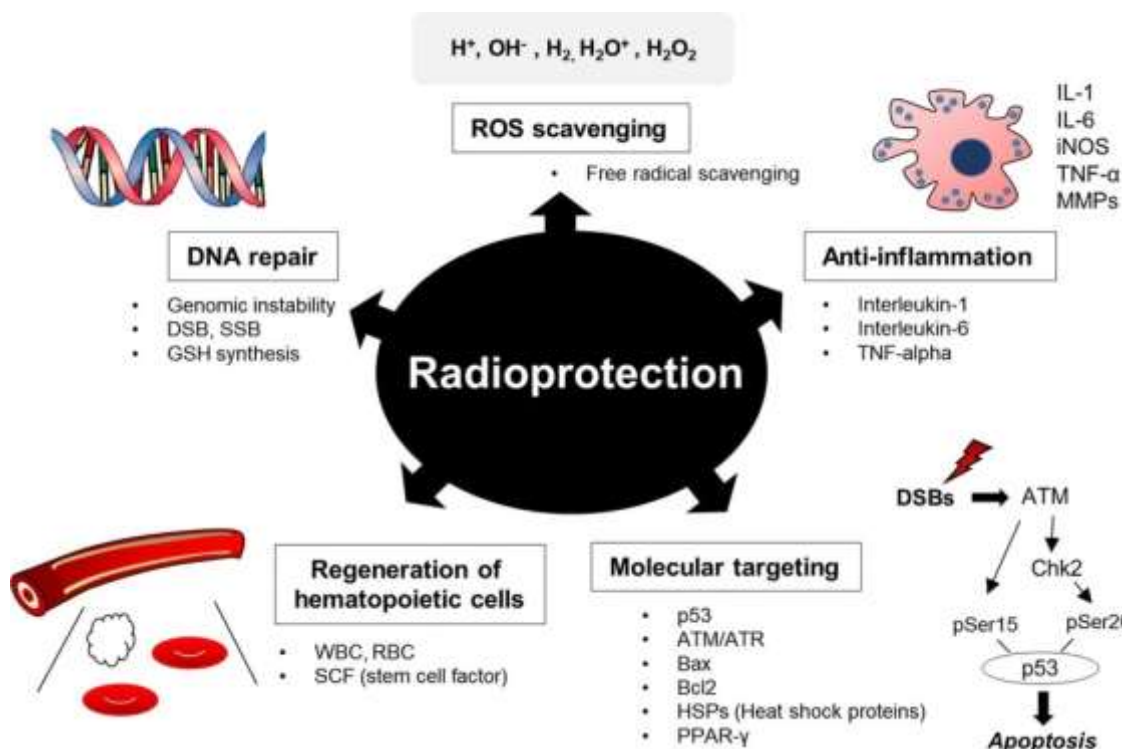


Рисунок 6. Обзор клеточных механизмов природных соединений с радиопротекторными эффектами [35]

Старение является самым большим фактором риска для множества заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенерацию и рак. Несмотря на десятилетия исследований, посвященных пониманию старения, механизмы, лежащие в основе процесса старения, остаются не полностью понятыми. Широко принятая свободнорадикальная теория старения (FRTA) предполагает, что накопление окислительного повреждения, вызванного активными формами кислорода (АФК), является одной из основных причин старения. Для определения взаимосвязи между АФК и старением были использованы два основных подхода: сравнительные исследования, которые измеряют результаты, связанные с АФК у видов с разной продолжительностью жизни, и экспериментальные исследования, которые модулируют уровни АФК у одного вида с использованием генетического или фармакологического подхода. Сравнительные 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.

АФК — это, высокореактивные кислородсодержащие молекулы, которые являются результатом неполного восстановления молекулярного кислорода в клетке. АФК могут быть свободными радикалами или молекулами, которые способны генерировать свободные радикалы. Свободные радикалы состоят из атомов или молекул с неспаренным электроном во внешней оболочке, что делает их нестабильными и высокореактивными, или, другими словами, склонными к «краже» электронов у других молекул. Свободные радикалы высокореактивны и поэтому, как правило, недолговечны и часто не могут покинуть субклеточное место, где они генерируются, без предварительного уменьшения. Примеры АФК, которые являются свободными радикалами, включают супероксид ( $O_{2}^{\cdot-}$ ), гидроксил ( $HO\cdot$ ), пероксил ( $RO_{2}$ ), гидропероксил ( $HO_{2}$ ) и алкоксильные радикалы ( $RO\cdot$ ). АФК, которые не являются свободными радикалами, не имеют неспаренных электронов и часто менее реакционноспособны, что позволяет им покидать субклеточное место, где они генерируются, а также проходить через мембраны. Примеры АФК, которые не являются свободными радикалами, включают перекись водорода ( $H_{2}O_{2}$ ), гидроксидный ион ( $OH^-$ ) и органические пероксиды ( $ROOH$ ).

Несмотря на то, что АФК менее реакционноспособны, АФК, которые не являются свободными радикалами, все еще не полностью восстановлены и, таким образом, могут подвергаться окислительно-восстановительным реакциям с образованием свободных радикалов в результате. Например, если перекись водорода сталкивается с восстановленным ионом переходного металла, таким как двухвалентное железо ( $Fe^{2+}$ ) или медная медь ( $Cu^+$ ), произойдет реакция Фентона (Рисунок 7), приводящая к образованию гидроксильного радикала, который действует как мощный окислитель. Способность АФК, которые не являются свободными радикалами, такими как перекись водорода, перемещаться внутри клетки, становится важной при рассмотрении окислительно-восстановительного состояния клеточной сигнализации в различных субклеточных местах, а также распределения антиоксидантов внутри клетки [36].

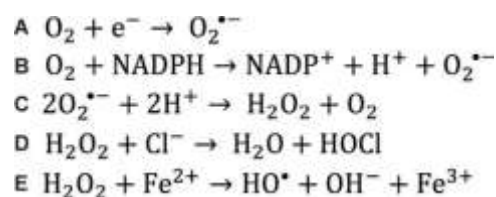


Рисунок 7. Химические реакции, которые генерируют активные формы кислорода: (А) Супероксид образуется в митохондриях, когда электроны вытекают из цепи переноса электронов и уменьшают синглетный кислород. (В) Супероксид также может генерироваться в клетке, когда ферменты катализируют перенос электрона из НАДФН в синглетный кислород, часто во время реакций метаболизма. (С) Две молекулы супероксида могут быть преобразованы в перекись водорода и кислород ферментами супероксиддисмутазы. (D) Миелопероксидаза катализирует превращение перекиси водорода и хлоридного аниона в хлорноватистую кислоту, которая действует как мощный окислитель в дыхательном взрыве. (Е) Когда перекись водорода сталкивается со свободным двухвалентным железом внутри клетки, происходит реакция Фентона с образованием гидроксильного радикала [36]

В дополнение к АФК организмы также генерируют активные формы азота (RNS). Оксид азота (NO) вырабатывается из L-аргинина ферментом синтазой оксида азота, который существует в трех формах: эндотелиальной (eNOS), индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS). Оксид азота может затем реагировать с супероксидом с образованием

пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ), который может непосредственно повреждать клеточные компоненты или далее реагировать с образованием других типов RNS. Как и в случае АФК, существуют как свободнорадикальные формы РНС [оксид азота, диоксид азота ( $\text{NO}_2$ ), нитратный радикал ( $\text{NO}_3$ )], так и нерадикальные формы [пероксинитрит, азотистая кислота ( $\text{HNO}_2$ ), нитрит ( $\text{NO}_2^-$ ), нитрозильный катион ( $\text{NO}^+$ ), нитроксильный анион ( $\text{NO}^-$ ), пероксинитровая кислота ( $\text{ONOOH}$ ), триоксид динитрогена ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )]. Также подобно АФК, РНС может вызывать клеточное повреждение, называемое нитрозативным повреждением, но также играть функциональную роль в клеточной передаче сигналов и защите патогенов [36].

Окислительное повреждение как биомаркер старения. Тенденция свободных радикалов красть электроны, чтобы стабилизировать себя, может быть проблематичной в клетках, где они могут вызывать окислительное повреждение макромолекул, таких как ДНК, белки и липиды. Когда ДНК подвергается воздействию АФК, гуанин модифицируется до 8-оксогуанина, что позволяет ему соединяться с цитозином и аденином. Эта мутация может происходить как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК и может привести к двухцепочечным разрывам (DSB) в ДНК, что приводит к геномной нестабильности. Белки могут быть повреждены, когда боковые цепи аминокислот и обратные кости, особенно в тиолсодержащих остатках цистеина и метионина, окисляются АФК; это может привести к структурным изменениям белка, которые могут привести к потере функции или использоваться для АФК-опосредованной сигнализации. Кроме того, воздействие липидов АФК приводит к перекисному окислению липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран и генерирует реактивные побочные продукты, которые могут еще больше повредить клетку [36].

Митохондриальное дыхание является основным источником АФК в клетке. По мере переноса электронов между комплексами электронной транспортной цепи некоторые из этих электронов могут «просачиваться» наружу, вступая в непосредственную реакцию с кислородом с образованием супероксида. Считается, что большая часть утечки электронов происходит при передаче электронов из комплекса I или комплекса II в комплекс III через убихинон.

Поскольку электроны передаются из комплекса I или комплекса II в комплекс III через убихинон в митохондриальной цепи переноса электронов, некоторые из этих электронов могут ускользать и реагировать с кислородом с образованием супероксида. Ферменты супероксиддисмутазы могут превращать супероксид в перекись водорода, которая затем может выходить из митохондрий. В цитоплазме реакции метаболизма, такие как реакции семейства ферментов цитохрома р (CYP), продуцируют АФК. В пероксисоме бета-окисление жирных кислот производит перекись водорода. На плазматической мембране НАДФН-оксидаза продуцирует супероксид. Внеклеточно АФК могут высвобождаться в таких процессах, как дыхательный взрыв, когда фагоцитарные иммунные клетки высвобождают АФК для атаки патогенов. Внеклеточная супероксиддисмутазы может затем превращать внеклеточный супероксид в перекись водорода. Перекись водорода, которая может пересекать мембраны, может превращаться в мощный гидроксильный радикал при контакте с клеточным двухвалентным железом.

Существуют также важные немитохондриальные источники АФК в клетке. Например, иммунные клетки атакуют патогены в организме, высвобождая АФК внеклеточно или в фаголизосому, стратегия, называемая дыхательным взрывом. АФК, используемые в этой атаке, генерируются мембраносвязанной фагоцитарной оксидазой NADPH, а также локализованной в гранулах миелопероксидазой. NADPH-оксидаза использует электроны,

пожертвованные из NADPH, для преобразования молекулярного кислорода в супероксидный анион, в то время как миелопероксидаза (МРО) превращает перекись водорода в кислоту

Ферменты супероксиддисмутазы (СОД) обнаруживаются в митохондриях, цитоплазме и внеклеточном пространстве. Каталаза (САТ) работает для уничтожения перекиси водорода в пероксисоме. Пероксид-редуцирующие пероксиредоксины (PRX) присутствуют по всей клетке, особенно в пероксисомах. Также восстанавливающие пероксиды глутатионпероксидазы (GPX) присутствуют в митохондриях и цитоплазме, на плазматической мембране и во внеклеточном пространстве. Белок-защитающие глутаредоксины (GRX) и тиоредоксины (TRX) присутствуют во многих субклеточных местах, включая митохондрии, цитоплазму, ядро и внеклеточное пространство. Глутатион S-трансферазы (GST) расположены в цитоплазме и на плазматической мембране. Важно отметить, что оба фермента признаны играющими важную роль в окислительно-восстановительных сигнальных путях внутри клетки, особенно учитывая их обилие по всей клетке.

Несмотря на обширные исследования, роль АФК в старении остается не полностью понятной. Хотя сравнительные исследования продемонстрировали отрицательную связь между уровнями АФК и окислительным повреждением, а также продолжительностью жизни, эти корреляции не обязательно подразумевают причинно-следственную связь, и наблюдались исключения из этих отношений. В экспериментальных исследованиях обычно наблюдалось, что манипуляции, которые увеличивают АФК, уменьшают продолжительность жизни, в то время как манипуляции, которые уменьшают АФК, увеличивают продолжительность жизни [36]. Однако есть несколько примеров, когда влияние манипуляции на уровни АФК или окислительное повреждение может быть экспериментально отделено от ее влияния на продолжительность жизни. Кроме того, существуют примеры, когда повышение уровня АФК продлевает продолжительность жизни, а снижение уровня АФК сокращает продолжительность жизни. Одним из самых больших ограничений для нашего понимания роли АФК в старении является наша способность измерять АФК. Существует много различных типов АФК, и точная ткань, субклеточное расположение, сроки и уровни АФК действуют, чтобы определить, увеличивают или уменьшают продолжительность жизни АФК. С имеющимися в настоящее время инструментами для измерения АФК и нынешними ограничениями сравнительных и экспериментальных исследований, возможно, невозможно обобщить взаимосвязь между АФК и старением по всему древу жизни [36].

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

Комбинированные методы ЭЭГ/ПЭТ и ПЭТ/фМРТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ/МРТ — это, сочетающаяся функциональная и структурная нейровизуализация [37].

Усовершенствован способ определения плотности биоткани в патологическом очаге с помощью ПЭТ [38], содержащего устройство, измеряющее разность частот  $\gamma$ -квантов, одновременно поступающих на детекторы  $\gamma$ -излучения, отличающийся тем, что измеряется максимальная разность частот  $\gamma$ -квантов, одновременно поступающих на детекторы  $\gamma$ -излучения и по этой разности частот на основе эффекта Доплера находится скорость позитрона и пропорциональная ей плотность биоткани в патологическом очаге. Учитывая,

что скорость позитрона пропорциональна плотности ткани, через которую он движется  $\rho \sim V$ , получаем необходимую информацию о плотности ткани в патологическом очаге [38, 39].

Высококчувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений различной этиологии является определение содержания в ликворе  $A\beta$ -42 амилоидного белка и тау-протеина. Для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями амнестического типа характерно уменьшение содержания  $\beta$ -амилоида в ликворе уже на самых ранних стадиях болезни. Полученные значения биомаркеров позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы когнитивных нарушений [38, 39].

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 [40].

Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [40]. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты.

Функциональные продукты питания (ФПП) различные по составу, оказывают системное воздействие как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность. Включение в комбинированную схему лечения и профилактики заболеваний — функционального продукта питания обусловлено его сбалансированностью по содержанию микро- и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых мужскому и женскому организму человека как для профилактики гормональных нарушений в репродуктивной системе, так и для диетического, профилактического и функционального питания [41-43].

Исследовано [43], что в продукте функционального, диетического и профилактического питания для больных с хронической ишемией головного мозга, представляющем собой заливаемую при употреблении жидкостью смесь, изготовленную из экологического цельнозернового натурального сырья, произведенного в РФ и не содержащего генно-модифицированных организмов, содержащего высушенное зерно твердой пшеницы, термообработанное методом взрыва, арбузные семена, семена льна, расторопшу, дополнительно введены высушенные зерна ржи, термообработанные методом взрыва, растолченные частицы чечевицы, грецких и кедровых орехов, соя (в виде оары), пчелиная перга, порошок топинамбура, спирулины, ламинарии, женьшеня и каменного масла.

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

- 1) зерно твердой пшеницы 19,5-20,5,
- 2) зерно ржи 19,5-20,5,
- 3) соя 19,5-20,5,
- 4) чечевица 10,5-11,0,
- 5) семена льна 5,0-5,5,
- 6) расторопша 5,0-5,5,
- 7) порошок топинамбура 2,5-2,75,
- 8) арбузные семена 2,5-2,75,
- 9) грецкие орехи 2,5-2,75,
- 10) кедровые орехи 2,5-2,75,

- 11) перга пчелиная 2,5-2,75,
- 12) порошок спирулины 2,5-2,75,
- 13) порошок ламинарии 2,5-2,75,
- 14) порошок женьшеня 0,5-0,75,
- 15) порошок каменного масла 0,5-0,75.

Указанный продукт сбалансирован по содержанию микро- и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых организму человека для сохранения интеллектуальных, творческих, производственных способностей и повышения качества жизни, а также для профилактики хронической ишемии головного мозга, с помощью систематического употребления диетического, профилактического и функционального питания заявленного состава [43].

Установлено с позиции доказательной медицины, во-первых, что более 33% граждан, страдающих психическими расстройствами личности (депрессия, тревога, немотивированные страхи), испытывают дефицит витаминов «В» в рационе повседневного питания. Во-вторых, быстрая производственная и творческая утомляемость, а также снижение интеллектуальных способностей, свидетельство дефицита железа и недостаточное содержание витаминов В3, В6, В9 (фолиевая кислота) в организме. Фолиевая кислота способствует сохранению и частичному восстановлению краткосрочной и долгосрочной памяти, устойчивости запоминания. В-третьих, аминокислоты (в т.ч. и незаменимые) и витамины (В3, В6, В9, В12, С и др.), а также ведущие микро- и макроэлементы (магний, цинк, селен и др.) для головного мозга в организме человека не синтезируются, а поступают только с пищей и являются профилактическим базисом по поддержанию функционирования нейрометаболических и интегративных процессов высшей нервной деятельности человека посредством гармонизации биофизических, биохимических и гормональных взаимодействий в циклической системе «хронобиология - хрономедицина».

В настоящем изобретении используются способ получения функционального продукта питания с использованием инновационных технологий (патент РФ RU 2423873 С1 «Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления», приоритет от 05.04.2010) [41].

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

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

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

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

- в-четвертых, введен порошок топинамбура, который содержит до 20% сухих веществ, среди которых до 80% содержится полимерного гомолога фруктозы — инулина. Топинамбур



аккумулирует кремний из почвы и относится к «кремнефильным» растениям, содержание этого элемента составляет до 8% в расчете на сухое вещество. Кроме того, содержит 8 аминокислот, которые синтезируются только растениями и не синтезируются в организме человека: аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, триптофан, фенилаланин;

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

- в-шестых, введена ламинария, которая обладает противоопухолевой активностью, антимикробным, антибактериальным и противовирусным действием. Антимутагенным и радиопротекторным действием, а также противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. В ламинарии концентрация магния превышает таковую в морской воде в 9-10 раз, серы — в 17 раз, брома — в 13 раз. В 1 кг ламинарии содержится столько йода, сколько его растворено в 100 000 л морской воды. Содержание полисахаридов фукоидана и ламинарина способствует профилактике и лечению сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Эти заболевания во многом зависят от баланса липидов, нарушение которого приводит к повышенной склонности к образованию атеросклеротических бляшек в сосудах. Ламинарин также оказывает гипотензивный эффект и проявляет антикоагулянтную активность, которая составляет 30% от активности гепарина;

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

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

Результаты клинического исследования эффективности функциональных продуктов питания с фитоконпонентами в предложенных дозах эффективно применяются в качестве диетического, пребиотического и функционального питания при ишемии головного мозга.

Нейровизуализация в нейрофармакологии позволяет сформировать доказательную фармакологию, умения грамотного подбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств по их фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, взаимодействию лекарственных средств; осторожности к нежелательным лекарственным реакциям при заданной патологии и устранению последствий этих реакций. Категория функциональной визуализации головного мозга используется для диагностики расстройств обмена веществ на самых ранних стадиях развития заболевания [44].

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

проблема квантования гравитационного поля. Найдена энергия гравитона двумя способами [45]. Во-первых, на основе использования квантового гравитационного эйконала и лагранжиана гравитационного поля найдена энергия отдельного гравитона. Показано, что гравитон обладает массой, пропорциональной его частоте. Во-вторых, за счет отказа от симметричного тензора напряжений в составе тензора энергии-импульса найдена квантовая форма тензора энергии-импульса в уравнении Эйнштейна. Это позволило найти энергию отдельного гравитона [45]. Оба способа нахождения энергии гравитона дали один и тот же результат. Показано, что решение уравнения Эйнштейна с использованием квантовой формы тензора энергии-импульса для определенного направления представляет собой сумму гравитационных волн и гравитона. Выяснено, что при приближении гравитона к массивным телам (двойным звездам), излучающим гравитационные волны, происходит резонансная перекачка энергии гравитационного поля этих тел в гравитоны с увеличением их массы и частоты. Это дает возможность регистрации гравитонов с помощью детектора, расположенного вблизи массивных тел. Сделано предположение, что темная энергия гравитационного поля представляет собой всю совокупность энергий гравитонов космического пространства [45].

В исследовании [46] дан прогноз рациональному проектированию наноматериалов для профилактики и лечения различных радиационно-индуцированных заболеваний. Лучевое лечение часто неблагоприятно повреждает соседние здоровые органы и вызывает ряд радиационных последствий, таких как радиационно-индуцированные заболевания кроветворной системы, радиационно-индуцированные желудочно-кишечные заболевания, радиационно-индуцированные заболевания легких и радиационно-индуцированные заболевания кожи. В последнее время новые наноматериалы демонстрируют хорошее превосходство для этих радиационно-индуцированных методов лечения заболеваний. Учитывая этот фон, принцип рационального проектирования наноматериалов, который помогает оптимизировать терапевтическую эффективность, становится все более актуальным.

Следовательно [46], большое значение имеет систематическое обобщение достижений в этой области, которые могут спровоцировать разработку новых высокоэффективных нанорадиопротекторов с максимизацией лекарственной эффективности. В настоящем обзоре освещаются достижения и перспективы в области рационального проектирования наноматериалов для профилактики и лечения различных распространенных радиационно-индуцированных заболеваний. Кроме того, будут также представлены источники, клинические симптомы и механизмы патогенеза/повреждения этих радиационно-индуцированных заболеваний. Кроме того, обсуждаются текущие проблемы и направления будущих усилий в этой области.

Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности [46].

В настоящее время ионизирующие излучения используются в различных медицинских и других целях. Эти цели включают воздействие ионизирующих излучений. Следовательно, люди подвержены риску острых или поздних эффектов. Ежегодно миллионы больных раком проходят лучевую терапию во время курса лечения. Кроме того, некоторые радиологические или ядерные события в последние годы представляют угрозу для людей, поэтому необходимы стратегии смягчения последствий радиации [47]. Амифостин, первый одобренный FDA радиопротектор, показал некоторые токсичности, которые ограничивают

его использование и эффективность. Из-за этих побочных эффектов ученые исследовали другие агенты с меньшей токсичностью для лучшей радиопротекции и возможного смягчения летальных последствий ионизирующих излучений после случайного воздействия [47]. Флавоноиды показали многообещающие результаты для радиопротекции и могут вводиться в более высоких дозах с меньшей токсичностью [47]. Исследования по смягчению токсичности, вызванной ионизирующим излучением, были сосредоточены на природных антиоксидантах. Детоксикация свободных радикалов, управление воспалительными реакциями и ослабление сигнальных путей апоптоза в радиочувствительных органах являются основными механизмами радиационной защиты и смягчения последствий с помощью флавоноидов и природных антиоксидантов. Однако в нескольких исследованиях было высказано предположение, что комбинация в форме некоторых антиоксидантов может более эффективно смягчать радиационную токсичность по сравнению с одной формой антиоксидантов [47].

Нейроэндокринные оси демонстрируют замечательное разнообразие динамических сигнальных процессов, передающих информацию между мозгом, эндокринными железами и периферическими тканями-мишенями. Эти динамические процессы включают колебания, эластичные реакции на возмущения и пластичные долгосрочные изменения, наблюдаемые от клеточного до системного уровня. В то время как небольшие временные динамические изменения можно считать физиологическими, более крупные и длительные сбои являются общими при патологических сценариях, включающих более одной нейроэндокринной оси, предполагая, что надежный контроль гормональной динамики потребует координации нескольких нейроэндокринных часов. Идея о том, что, по-видимому, разные оси на самом деле изящно переплетаются с помощью нейроэндокринных сигналов, может быть исследована в регуляции стресса и фертильности [48].

Реакция на стресс и репродуктивный цикл контролируются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) осью и гипоталамо-гипофизарно-гонадной (НРГ) осью соответственно. Несмотря на имеющиеся данные о влиянии стресса на фертильность, а также репродуктивного цикла на динамику гормонов стресса, существует ограниченное понимание того, как нарушения в одной нейроэндокринной оси распространяются на другую. Мы предполагаем, что связи между стрессом и фертильностью можно лучше понять, рассматривая оси НРА и НРГ как связанные системы. В этой рукописи мы исследуем нейроэндокринные ритмы, связанные с реакцией на стресс и репродукцией, путем математического моделирования осей НРА и НРГ в виде сети взаимосвязанных осцилляторов. Мы постулируем сетевую архитектуру, основанную на физиологических данных, и используем модель для прогнозирования реакций на стрессовые возмущения в различных гормональных условиях: нормальный физиологический, гонадэктомия, замена гормонов эстрадиолом или кортикостероном (CORT) и высокий избыток CORT (hiCORT), аналогичный гиперкортицизму у людей. Мы проверяем наши модельные прогнозы на экспериментах на грызунах и показываем, как динамические реакции этих эндокринных осей согласуются с нашей постулируемой сетевой архитектурой. Важно отметить, что наша модель также предсказывает условия, которые обеспечивают устойчивость фертильности к стрессовым возмущениям, и то, как хронодеструкции глюкокортикоидных гормонов могут влиять на способность репродуктивной оси противостоять стрессу. Это понимание является ключевым для понимания того, как хронодеструкция приводит к заболеванию, и для разработки вмешательств для восстановления нормального ритма и здоровья [48].

Стресс представляет собой состояние угрожаемого гомеостаза, вызванное внутренними или внешними неблагоприятными факторами (стрессорами), и ему противодействует

сложный набор физиологических и поведенческих реакций, направленных на поддержание / восстановление оптимального равновесия организма (эустаз). Адаптивная реакция на стресс зависит от тесно взаимосвязанной нейроэндокринной, клеточной и молекулярной инфраструктуры, то есть система стресса. Ключевыми компонентами системы стресса являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (НРА) и вегетативная нервная система (ANS), которые взаимодействуют с другими жизненно важными центрами в центральной нервной системе (ЦНС) и тканями / органами на периферии для мобилизации успешного адаптивного ответа против навязанного стрессора (ов). Нарушение регуляции системы стресса (гипер- или гипоактивация) в сочетании с сильным и / или хроническим стрессом может заметно нарушить гомеостаз организма, что приводит к состоянию какостаза или аллостаза со спектром клинических проявлений. В этой главе описываются организация и физиология системы стресса, уделяя особое внимание ее взаимодействию с другими центрами ЦНС и эндокринными осями, а также рассматриваются существующие доказательства, связывающие стресс с патофизиологическими механизмами, участвующими в развитии связанных со стрессом заболеваний, поражающих эндокринную, метаболическую, желудочно-кишечную и иммунную системы [49].

Все жизненно важные физиологические системы организма изначально запрограммированы путем тщательной настройки, достигнутой в ходе эволюции, для сохранения предопределенного устойчивого состояния (гомеостаза), что необходимо для жизни и благополучия. Этому оптимальному равновесию постоянно бросают вызов неблагоприятные силы, которые являются внутренними или внешними, реальными или даже воспринимаемыми и описываются как факторы стресса. Таким образом, стресс определяется как состояние дисгармонии (какостаз или аллостаз) и противодействует сложному репертуару физиологических и поведенческих реакций, которые направлены на поддержание/восстановление нарушенного гомеостаза (адаптивная реакция на стресс). Эта адаптивная реакция на стресс опосредуется сложной и взаимосвязанной нейроэндокринной, клеточной и молекулярной инфраструктурой, которая составляет система стресса и находится как в центральной нервной системе (ЦНС), так и на периферии. Адаптивная реакция каждого человека на стресс определяется множеством генетических факторов, факторов окружающей среды и факторов развития. Изменения в способности эффективно реагировать на стрессоры (например неадекватные, чрезмерные и/или длительные реакции) могут привести к заболеванию. Кроме того, сильнодействующие и / или хронические стрессоры могут оказывать пагубное воздействие на различные физиологические функции, включая рост, обмен веществ, репродуктивную функцию и иммунную систему, а также на поведение и развитие личности. Следует отметить, что пренатальная жизнь, младенчество, детство и подростковый возраст являются критическими периодами в процессе формирования матрицы адаптивной реакции на стресс, характеризующейся высокой пластичностью системы стресса и повышенной уязвимостью к стрессорам [49].

Система стресса получает и объединяет большое разнообразие нейросенсорных (то есть визуальные, слуховые, соматосенсорные, ноцицептивные и висцеральные), передаваемые кровью и лимбические сигналы, которые поступают в различные центры/станции системы стресса по различным путям. Активация системы острого стресса вызывает ряд ограниченных по времени изменений, как поведенческих, так и физических, которые довольно последовательны в своем качественном представлении и в совокупности определяются как синдром стресса. В нормальных условиях эти изменения являются адаптивными и повышают шансы на выживание. Первоначально стимуляция компонентов стресс-системы происходит в режиме, специфичном для стрессора; однако по мере

увеличения силы стрессора (ов) специфичность адаптивного ответа снижается, чтобы в конечном итоге представить феноменологию относительно неспецифического синдрома стресса, который следует за воздействием сильных стрессоров [49].

Поведенческая адаптация включает повышенное возбуждение, бдительность, бдительность, когнитивные способности, сосредоточенное внимание и обезболивание, при одновременном угнетении вегетативных функций, таких как питание и размножение. Параллельно физическая адаптация опосредует адаптивное перенаправление энергии и ресурсов организма. Таким образом, повышение тонуса сердечно-сосудистой системы, частоты дыхания и промежуточного метаболизма (глюконеогенеза и липолиза) работают согласованно, способствуя перенаправлению жизненно важных субстратов, в то время как функции, потребляющие энергию (например пищеварение, размножение, рост и иммунитет временно подавляются. Таким образом, кислород и питательные вещества в первую очередь направляются в ЦНС и в стрессовые участки тела, где они необходимы больше всего.

В дополнение к адаптивной реакции на стресс, сдерживающие силы также активируются во время стресса, чтобы предотвратить потенциальную чрезмерную реакцию различных компонентов системы стресса. Способность своевременно и точно развивать сдерживающие силы одинаково важна для успешного результата против навязанного стрессора (ов), поскольку продление мобилизованной адаптивной реакции на стресс может стать неадаптивным и способствовать развитию заболевания [49].

Интересно [49], что мобилизация системы стресса часто имеет масштабы и характер, которые позволяют человеку воспринимать контроль. В таких условиях стресс может быть полезным и приятным или даже захватывающим, обеспечивая положительные стимулы для эмоционального и интеллектуального роста и развития человека. Таким образом, неудивительно, что активация системы стресса во время кормления и сексуальной активности, как *sine qua non* функции для выживания в первую очередь связаны с удовольствием.

Хотя вся ЦНС прямо или косвенно участвует в сохранении и настройке общего гомеостаза организма, определенные области мозга играют решающую, четкую роль в организации реакции на стресс. Таким образом, центральные компоненты системы стресса расположены в гипоталамусе и стволе головного мозга и включают в себя парвоцеллюлярный кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) и аргинин-вазопрессин (AVP) нейроны паравентрикулярных ядер (PVN) гипоталамуса, а также нейроны CRH парагигантоцеллюлярных и парабранхиальных ядер головного мозга. продолговатый мозг, а также голубое пятно (LC) и другие катехоламинергические, синтезирующие норадреналин (NE) группы клеток продолговатого мозга и моста (центральная симпатическая нервная система). Периферические нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA) вместе с эфферентной симпатической/адреномедуллярной системой составляют периферические компоненты этой взаимосвязанной системы [49].

CRH: кортикотропин-рилизинг-гормон; симпатическая система LC/NE: белковый локус/норэпинефрин-симпатическая система; POMC: проопиомеланокортин; AVP: аргинин вазопрессин; ГАМК:  $\gamma$ -аминомасляная кислота; BZD: бензодиазепин; АСТН: адренотропный гормон (кортикотропин); NPY: нейропептид Y; SP: вещество P. Активация представлена сплошными зелеными линиями, а торможение — пунктирными красными линиями.

Центральная нейрохимическая схема, ответственная за активацию системы стресса, образует очень сложную физиологическую систему в ЦНС, состоящую как из стимулирующих, так и тормозных сетей с множеством участков взаимодействия, которые

модулируют и настраивают адаптивную реакцию на стресс. Ключевыми компонентами этих сетей являются гипоталамические нейроны CRH и AVP в сочетании с центральными катехоламинергическими (LC/NE) нейронами [49]. Активация центральной системы стресса основана на реципрокных нейронных связях между PVN CRH и катехоламинергическими нейронами LC/NE, при этом CRH и NE стимулируют секрецию друг друга через рецептор CRH-1 (CRH-R1) и  $\alpha 1$ -норадренергические рецепторы соответственно. Следует отметить, что ауторегуляторные ультракороткие петли отрицательной обратной связи существуют как в PVN CRH, так и в катехоламинергических нейронах ствола мозга, с коллатеральными волокнами, ингибирующими секрецию CRH и катехоламинов соответственно, посредством ингибирования соответствующих пресинаптических CRH- и  $\alpha 2$ -норадренергических рецепторов. Кроме того, существует множество других регуляторных центральных путей, поскольку как CRH, так и катехоламинергические нейроны получают стимулирующую иннервацию от серотонинергической и холинергической систем, и ингибирующий вклад гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)/бензодиазепаина (BZD) и опиоидных нейронных систем головного мозга, а также глюкокортикоидами (конечный продукт оси НРА). Интересно, что и  $\alpha 2$ -адренорецепторы, и агонисты опиатов действуют через отдельные рецепторы на нейронах в LC, хотя и разделяют общую пострецепторную эффекторную передачу сигналов, опосредованную белками Gi [49].

Комплекс миндалина/гиппокамп активируется во время стресса главным образом восходящими катехоламинергическими нейронами, происходящими из ствола головного мозга, или внутренними эмоциональными стрессорами (например обусловленный страх), возможно, из областей кортикальной ассоциации. Ядра миндалина представляют собой основной центр ЦНС для поведения, связанного со страхом, и их активация важна как для извлечения, так и для эмоционального анализа всей релевантной сохраненной информации для любого данного стрессора. В ответ на эмоциональные стрессоры миндалина может напрямую стимулировать центральные компоненты системы стресса и мезокортиколимбическую дофаминергическую систему. Интересно, что в миндалине есть пептидергические нейроны CRH, которые положительно реагируют на глюкокортикоиды и активация которых приводит к стимуляции системы стресса и беспокойству. Следует отметить, что нейроны CRH в центральном ядре миндалина посылают проекции в парвоцеллюлярные области PVN и парабрахиальное ядро ствола головного мозга, которые считаются решающими для нейроэндокринных, вегетативных и поведенческих эффектов, вызванных CRH. Кроме того, волокна CRH также соединяют миндалину с ядром ложа конечной полоски и гипоталамусом. В отличие от стимулирующего эффекта CRH и норадреналина, гиппокамп оказывает тонизирующее и стимулирующее ингибирующее действие на активность миндалина и PVN CRH и LC/NE-симпатические системы. Действительно, гиппокамп играет важную роль в отключении реакции НРА на стресс; следовательно, атрофия или повреждение гиппокампа ухудшают эту функцию отключения и могут привести к длительным реакциям НРА на психологические стрессоры. Эти результаты привели к "гипотезе глюкокортикоидного каскада" стресса и старения. Соответственно, Люпьян et al. показали, что прогрессивно повышенный уровень кортизола в слюне во время ежегодных экзаменов в течение 5-летнего периода может предсказать уменьшение объема гиппокампа и снижение производительности при зависящих от гиппокампа задачах обучения и запоминания. Кроме того, Refojo et al. с помощью специфических делеций CRH-R1 в глутаматергических, ГАМКергических, дофаминергических и серотонинергических клетках было продемонстрировано, что отсутствие CRH-R1 в глутаматергических цепях переднего мозга снижает тревожность и ухудшает нейротрансмиссию в миндалине и гиппокампе, в то

время как выборочная делеция CRH-R1 в дофаминергических нейронах среднего мозга приводит к усилению тревожного поведения, предлагая двунаправленную модель роли CRH-R1 в тревоге [49].

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось (ГПГ) играет центральную роль в репродукции человека. Эта ось включает нейроэндокринные сети, которые объединяют широкий спектр внутренних и внешних факторов для координации репродуктивной компетенции. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) является основным регулятором репродукции. ГнРГ контролирует секрецию гонадотропинов и, следовательно, функцию гонад (яичек). Ось ГПГ активируется во время внутриутробной жизни плода, в период новорожденности и в период полового созревания во взрослом возрасте. перспектива развития важна, поскольку эти периоды способствуют правильному формированию и развитию половых структур, а также развитию и функционированию системы, обеспечивающей репродуктивную способность во взрослом возрасте. Ось ГПГ остается подавленной в детстве, и нейроэндокринная реактивация запускает начало полового созревания. В раннем половом созревании ночная секреция гонадотропинов, вызванная ГнРГ, стимулируемая во сне, стимулирует развитие яичек и начальный рост половых стероидов, что приводит к появлению вторичных половых признаков [50].

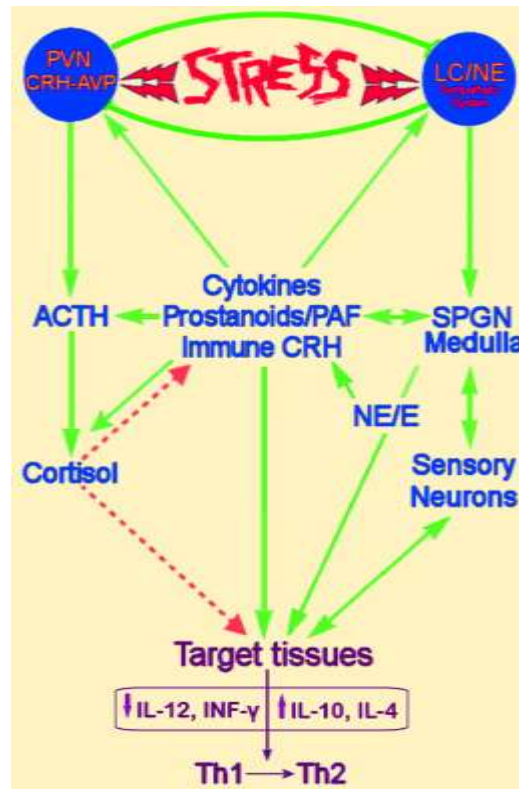


Рисунок 8. Схематическое представление взаимодействий между стрессом и иммунной системой: LC / NE: белковый локус / норэпинефрин-симпатическая система; SPGN: симпатические постганглионарные нейроны; CRH: кортикотропин-рилизинг-гормон; AVP: аргинин-вазопрессин; АСТН: адренокортикотропный гормон (кортикотропин); PAF: фактор активации тромбоцитов; NE / E: норэпинефрин / адреналин; Th1: Т-хелпер лимфоцит 1; Th2: Т-хелперный лимфоцит 2. Активация представлена сплошными зелеными линиями, а торможение - пунктирными красными линиями [49]

Постепенно эта пульсирующая нейроэндокринная активность распространяется в течение дня и регулируется отрицательной обратной связью. Половое созревание завершается половым созреванием и репродуктивной способностью во взрослой жизни. Развитие сперматозоидов происходит в семенных канальцах яичек и требует тестостерона и

других продуктов из яичек для нормального сперматогенеза. Эффективная функция оси ГПГ необходима для нормальной сексуальной функции и фертильности, а также способствует общему здоровью и благополучию.

Гипоталамо–гипофизарно-гонадная ось (HPG; зеленая стрелка) регулирует выработку тестостерона у млекопитающих. Гипоталамус вырабатывает гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), и этот гормон стимулирует переднюю долю гипофиза выделять лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). ФСГ воздействует на сустантакулярные клетки (SC), высвобождая андрогенсвязывающий белок (ABP), который этот белок концентрирует тестостерон вблизи сперматогенных клеток [50]. Кроме того, ЛГ воздействует на интерстициальные клетки (IC) для высвобождения тестостерона. Избыточная выработка АФК активирует гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковую ось (HPA; синяя стрелка) и воздействует на гипоталамус, вызывая высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), который стимулирует переднюю долю гипофиза выделять адренкортикотропный гормон (АКТГ), и этот гормон влияет на надпочечники. Надпочечники выделяют гормон кортизол в ответ на ОС. Этот гормон отрицательно влияет на переднюю долю гипофиза и, в конечном итоге, уменьшает секрецию гормонов ЛГ и ФСГ. По другому пути ожирение увеличивает выработку АФК. Избыток АФК стимулирует клетки адипоцитов вырабатывать гормон лептин, а этот гормон ингибирует ось HPG. С другой стороны, избыток АФК отрицательно влияет на поджелудочную железу, снижая выработку инсулина, что приводит к снижению выработки тестостерона [50].

#### *Андрогены и развивающийся гиппокамп*

Гиппокамп играет центральную роль в пространственном обучении и реакции на стресс, которые отличаются по форме и функциям у мужчин и женщин, но как именно гиппокамп влияет на эти половые различия, в значительной степени неизвестно. У репродуктивно зрелых индивидуумов половые различия в среде стероидных гормонов лежат в основе многих половых различий в конечных точках, связанных с гиппокампом. Тем не менее, есть также доказательства программирования функции гиппокампа взрослого человека с центральной ролью андрогенов, а также их ароматизированного побочного продукта, эстрогенов. К ним относятся половые различия в генезисе клеток, формировании синапсов, дендритной древовидности и балансе возбуждения/торможения. Стойкие эффекты модуляции стероидных гормонов проявляются в течение двух эпох развития, первая из которых — классический перинатальный критический период половой дифференциации мозга, а другая — подростковый возраст и связанные с ним гормональные изменения в период полового созревания. Клеточные механизмы, с помощью которых стероидные гормоны постоянно изменяют форму и функцию гиппокампа, плохо изучены, но мы здесь рассмотрим то, что известно, и подчеркнем, на чем следует сосредоточить внимание [51].

Мозг — это чувствительный к гормонам орган, отвечающий за выработку стероидов как гонадами, так и надпочечниками. Являясь частью гипоталамо-гипофизарно-гонадно-надпочечниковой оси, он служит местом как стимулирующих сигналов, так и отрицательной обратной связи. Как репродуктивная, так и стрессовая ось различаются у мужчин и женщин, хотя и в разной степени, при этом размножение действительно диморфно, в то время как реакция на стресс зависит от контекста и возраста. Роль мозга в репродуктивной физиологии и поведении интенсивно изучалась более пяти десятилетий. На ранней стадии процесса была установлена центральная догма, организационная / активационная гипотеза о половой дифференциации мозга. Этот принцип заключается в простой идее о том, что воздействие гонадных стероидов, в частности андрогенов, полученных из яичек плода, в процессе развития организует мозг по мужскому фенотипу, который затем активируется андрогенами



яичек после полового созревания. Организация женского фенотипа происходит в отсутствие воздействия высоких уровней андрогенов во время развития, а затем мозг активируется эстрогеном и прогестинами яичников во взрослом возрасте. В результате взрослые самцы непрерывно производят большое количество гамет и ищут самок для спаривания, в то время как самки циклически созревают несколько избранных гамет и спариваются только в координации с этим событием (причем люди являются заметным исключением в отношении последнего). Если существует несоответствие между средой стероидных гормонов организационного и активационного периодов, ни один из сценариев не достигается. Другими словами, взрослая женщина, получающая андрогены, не отвечает типичной для мужчин физиологией или поведением, и наоборот. Однако, если новорожденную самку лечат андрогенами во время критической организационной фазы и снова дают андрогены взрослой особи во время фазы активации, она реагирует типичным мужским поведением, хотя и без способности фактически производить сперму. Это демонстрирует способность мозга дифференцироваться половым путем независимо от тела и устанавливает первостепенное значение воздействия андрогенов на ранних этапах развития как важнейшего фактора этого процесса [51].

Гиппокамп человека начинает формироваться со второго триместра и к 18-20 неделям беременности в значительной степени напоминает гиппокамп взрослого человека по общей форме, со структурно собранными рогом Аммона и зубчатой извилиной, хотя дорсальная и вентральная части гиппокампа продолжают хорошо дифференцироваться в детстве.

Длительное развитие образования гиппокампа в течение позднего гестационного и раннего послеродового периода означает, что citoархитектурный рисунок закладывается в критический период половой дифференцировки мозга и, следовательно, потенциально подвержен влиянию гонадных стероидных гормонов. Хотя они значительно менее хорошо охарактеризованы, чем во взрослом гиппокампе, все компоненты, необходимые как для передачи сигналов андрогенов, так и эстрогенов, присутствуют в этот ранний период развития.

Уровень активности ароматазы гиппокампа заметно ниже, чем в других областях мозга с высоким половым диморфизмом, таких как преоптическая область, медиобазальный гипоталамус и миндалина, но, тем не менее, точно соответствует уровням содержания эстрадиола, которые являются самыми высокими непосредственно перед рождением и снижаются в десять раз в течение первой послеродовой недели.

Интересно, однако, что нет половых различий в содержании эстрадиола в гиппокампе в течение перинатального периода или в любой момент, измеренный на сегодняшний день на протяжении всей жизни, и то же самое верно для тестостерона и ДНТ. Центральная блокада активности ароматазы в течение первого дня жизни снижает содержание эстрадиола в гиппокампе самок, что указывает на то, что в перинатальный период могут существовать половые различия в синтезе нейростероидов, которые функционируют для выравнивания содержания андрогенов и эстрадиола между самцами и самками в этой области развивающегося мозга.

Также нет конкретных доказательств половых различий в экспрессии рецепторов эстрогена и андрогена в нейронах гиппокампа во время развития, что позволяет предположить, что другие механизмы могут программировать половые различия в функции гиппокампа. Потенциальные механизмы, которые происходят ниже или периферически по отношению к перинатальной передаче стероидных сигналов в головном мозге и являются важными посредниками половой дифференциации, включают генетические и

эпигенетические механизмы, различия в нейроиммунных модуляторах и специфические для пола воздействия окружающей среды [51].

Функциональное программирование пространственного обучения в ответ на перинатальные стероиды связано с изменениями клеточной морфологии в развивающемся гиппокампе, которые сохраняются в подростковом возрасте. Пре- и постнатальное воздействие тестостерона способствует увеличению размера поля в областях CA1 и CA3 у мужчин по сравнению с женщинами, что обусловлено увеличением дендритной древовидности. По-видимому, это андроген-специфический эффект, поскольку дендритная арборизация стимулируется у женщин неонатальным введением ДНТ, но не эстрадиола, и блокируется антагонизмом рецепторов андрогенов у неонатальных мужчин. Плотности синапсов дендритных корешков на пирамидных нейронах в этих регионах также способствует перинатальная передача сигналов андрогенных рецепторов, которая сохраняется у молодых животных [51].

Передача сигналов эстрадиола также играет важную роль в модуляции клеточного генеза во время развития и делает это в зависимости от пола (Рисунок 9). Ингибирование ароматазы или антагонизм рецепторов эстрогена уменьшает пролиферацию клеток у новорожденных мужчин, но не оказывает никакого эффекта у женщин, и наоборот, введение эстрадиола новорожденным женщинам маскулинизирует пролиферацию, но не изменяет клеточный генез у мужчин. Почти 80% размножающейся популяции дифференцируются в нейроны у мужчин и женщин, получающих эстрадиол, тогда как у необработанных женщин только 40% новорожденных клеток становятся нейронами [51].

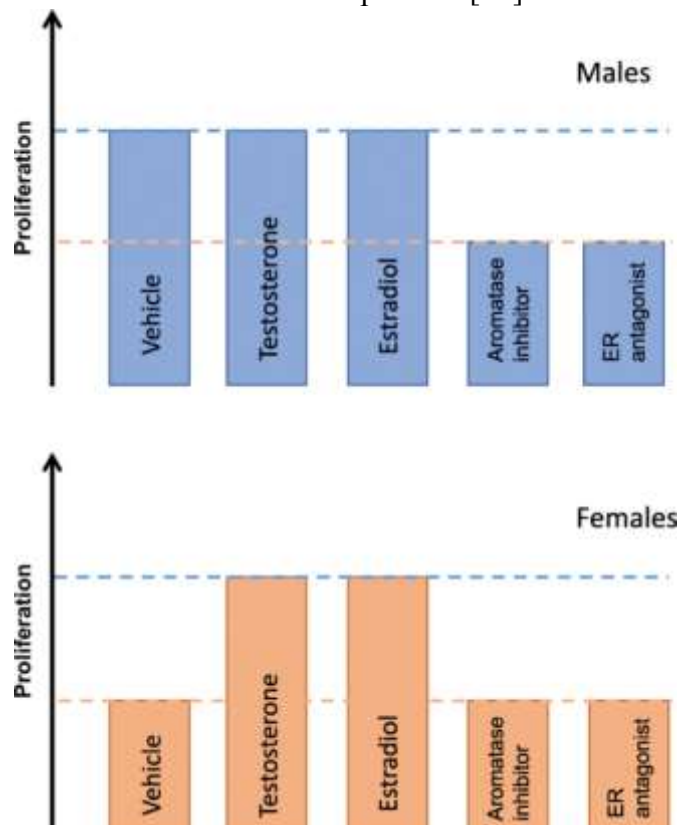


Рисунок 9. Пролиферация клеток в раннем развивающемся гиппокампе модулируется сигнализацией эстрадиола в зависимости от пола [51]

Таким образом, ароматизация тестостерона модулирует генезис неонатальных клеток в гиппокампе, вероятно, посредством прямой активации стероидных рецепторов на

предшественниках нейронов, и это действие ограничено в строго контролируемом диапазоне, пределы которого выражены в виде потолка у мужчин и пола у женщин. Учитывая, что внутри гиппокампальное содержание стероидов одинаково у мужчин и женщин, неясно, как достигается этот половозрелый дифференцированный ответ, указывает, что это может определяться генетическим полом. В культивируемых нервных стволовых клетках, выделенных из эмбриональных мышей до перинатального всплеска тестостерона, обнаруживается сильная половая разница в транскриптах РНК, и добавление тестостерона к этим культурам вызывает дифференцированные по полу изменения в профиле транскриптома. Интересно, что большинство транскриптов, демонстрирующих исходные половые различия в эмбриональных нервных стволовых клетках, кодируют факторы, которые регулируют клеточный цикл. Таким образом, половые различия в пролиферации клеток в гиппокампе новорожденных могут определяться дифференциальным ответом на воздействие стероидных гормонов, который запрограммирован половыми хромосомами [51].

Количество пролиферирующих клеток в развивающемся гиппокампе также может регулироваться микроглией. Эти нейроиммунные клетки функционируют как медиаторы воспаления в мозге, реагируя на травмы и патогены, но также играют важную роль в нормальных процессах развития. В период половой дифференцировки мозга фагоцитарная микроглия, которая поглощает пролиферирующие предшественники в развивающемся гиппокампе, более многочисленна у женщин, и это половое различие устраняется экзогенным эстрадиолом параллельно с увеличением количества пролиферирующих клеток.

Перинатальный рост циркулирующего фетального тестостерона у мужчин обеспечивает субстрат для синтеза дигидрокситестостерона (ДНТ) и эстрадиола в нервных клетках благодаря активности 5-альфа-редуктазы и ароматазы соответственно. Нейростероиды также синтезируются *de novo* в развивающемся гиппокампе мужчин и женщин. Андроген-специфические и эстрадиол-специфические эффекты стероидных гормонов обнаруживаются в развивающемся гиппокампе, которые наиболее близко представлены модуляцией клеточного ответа на нейротрансмиттеры. Неонатальные стероиды также программируют более стойкие изменения в цитоархитектуре гиппокампа, включая изменения в генезисе клеток, созревании нейронов и плотности синапсов позвоночника. В конечном счете эти изменения связаны с различиями в функции гиппокампа у взрослых [51].

Микроглия также играет важную роль в развитии синаптического нейрогенеза, и изменения в этой деятельности в раннем возрасте имеют долгосрочные последствия для гиппокампа. Изменения в кальции, связанные с передачей сигналов нейротрансмиттеров, также модулируются воздействием неонатальных андрогенов на экспрессию внутриклеточных переносчиков кальция, хотя направление этих эффектов неясно. ДНТ увеличивает приток кальция в ответ на глутамат в культивируемых нейронах гиппокампа новорожденных самцов, но не самок, хотя изменения в экспрессии SERCA2 повышаются ДНТ одинаково у обоих полов. Передача сигналов андрогенов также увеличивает экспрессию SERCA2 в культурах смешанного пола, полученных от эмбриональных крыс до пренатального всплеска тестостерона, но снижает реакцию на глутамат, предполагая, что перинатальный тестостерон может вызывать дифференцированный по половому признаку ответ на передачу сигналов глутамата в раннем развивающемся гиппокампе. В целом, перинатальный всплеск тестостерона оказывает последующее воздействие на клеточную физиологию в развивающемся гиппокампе, что приводит к стойким изменениям количества и морфологии клеток и программирует функцию взрослого гиппокампа (Рисунок 19) [51].

Некоторые из описанных выше стероидно-гормонозависимых процессов имеют особое значение для половых различий в исходе событий ранней жизни, которые могут иметь

значительные негативные долгосрочные последствия, такие как неонатальные судороги или гипоксия / ишемия. Клинические исследования и исследования на животных показали, что неонатальная гипоксия / ишемия, в частности, приводит к большему повреждению коры головного мозга и гиппокампа у мужчин и худшим долгосрочным результатам по сравнению с женщинами с сопоставимым повреждением. Вероятными механизмами этого являются более реактивный профиль микроглии и повышенные воспалительные цитокины у новорожденных мужчин, которые присутствуют через несколько дней после гипоксии / ишемии по сравнению с женщинами, и большая дисфункция митохондрий, которая предшествует гибели клеток. Кроме того, повышенная деполяризация мембран и приток кальция в ответ на возбуждающую ГАМК у мужчин приводит к большему эксайтотоксическому повреждению, и, как упоминалось выше, этому способствуют андрогены [51].

Тестостерон вместе со своими биоактивными метаболитами дигидротестостероном и эстрадиолом определяет развитие и поддержание мужской половой дифференциации и характерных зрелых мужских черт. Дефекты действия андрогенов в различные периоды жизни приводят к характерным клиническим признакам. Из общих сведений о биохимии и физиологии действия андрогенов выводится и определяется патофизиология дефектов действия андрогенов. Описана фармакология тестостерона и его применение для заместительной терапии патологического гипогонадизма, а также для фармакологической андрогенной терапии, основанной на использовании тестостерона или синтетических андрогенов.

Андроген, или мужской половой гормон, определяется как вещество, способное развивать и поддерживать мужские характеристики в репродуктивных тканях (в частности, в половых путях, вторичных половых признаках и фертильности) и способствующее анаболическому статусу соматических тканей. Тестостерон вместе со своим мощным метаболитом, дигидротестостероном (ДГТ), являются основными андрогенами в кровообращении зрелых самцов млекопитающих. Тестостерон имеет характерную четырехкольцевую стероидную структуру C18 и синтезируется в основном клетками Лейдига, расположенными в интерстиции яичка между семенными канальцами. Секретция клеток Лейдига создает очень высокую локальную концентрацию тестостерона в яичке, а также крутой градиент концентрации в кровотоке, поддерживающий уровень циркулирующего тестостерона, который оказывает характерное андрогенное воздействие на чувствительные к андрогенам ткани-мишени. Классические биологические эффекты андрогенов в первую очередь обусловлены связыванием с рецептором андрогена, членом суперсемейства стероидных ядерных рецепторов, кодируемых одним геном, расположенным на X-хромосоме, что затем приводит к характерным паттернам экспрессии генов путем регулирования транскрипции множества генов-мишеней, реагирующих на андрогены. Это физиологическое определение андрогена у всего животного теперь дополняется биохимическим и фармакологическим определением андрогена как химического вещества, которое эффективно конкурирует с тестостероном, связываясь с рецептором андрогена для стимуляции пострецепторных функций в изолированных клетках или бесклеточных системах. Кроме того, были описаны, но еще не полностью охарактеризованы негеномные механизмы действия андрогенов, включающие быстрые, опосредованные мембраной нетранскрипционные процессы в цитоплазме.

Тестостерон используется клинически в физиологических дозах для заместительной терапии андрогенами и, как правило, в более высоких дозах, тестостерон или синтетические андрогены, основанные на его структуре, также используются для фармакологической

андрогенной терапии. Основной целью заместительной терапии андрогенами является восстановление физиологической картины воздействия андрогенов на все ткани. Такое лечение обычно ограничивается основным природным андрогеном, тестостероном, и направлено на воспроизведение физиологических уровней циркулирующего тестостерона и полного спектра (включая предрецепторную активацию андрогенов) эндогенных андрогенных эффектов на ткани и повторение естественной истории эффективности и безопасности. Фармакологическая андрогенная терапия использует анаболические или другие эффекты андрогенов на мышцы, кости и другие ткани в качестве гормональных препаратов, которые направлены на изменение естественной истории основного расстройства и оцениваются по их эффективности, безопасности и относительной экономической эффективности, как и другие терапевтические средства. Понимание физиологии тестостерона является предварительным условием для понимания и наиболее эффективного использования фармакологии андрогенов [52].

У мужчин биосинтез тестостерона происходит почти исключительно в зрелых клетках Лейдига с помощью ферментативных последовательностей, показанных на рисунке 20. Холестерин образуется преимущественно путем синтеза *de novo* из ацетил-КоА с помощью лютеинизирующего гормона, регулирующего стадию ограничения скорости, превращение холестерина в прегненолон в митохондриях, в то время как остальные ферментативные стадии происходят в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Стероидные пути  $\Delta 5$  и  $\delta 4$  находятся слева и справа, соответственно. Тестостерон и его андрогенный метаболит, дигидротестостерон, оказывают биологическое действие непосредственно через связывание с рецептором андрогена и косвенно через ароматизацию тестостерона в эстрадиол, что позволяет действовать через связывание с рецептором эстрогена (ER). Андроген и ERs являются членами суперсемейства стероидных ядерных рецепторов с очень гомологичной структурой, отличающейся в основном С-концевым лигандом, связывающим домен. Рецептор ЛГ имеет структуру рецептора, связанного с G-белком, с характерными семью трансмембранными спиральными областями и большим внеклеточным доменом, который связывает молекулу ЛГ. ЛГ представляет собой димерный гликопротеиновый гормон, состоящий из  $\alpha$ -субъединицы, общей для других гликопротеиновых гормонов гипофиза, и  $\beta$ -субъединицы, специфичной для ЛГ. Большинство половых стероидов связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG), который плотно связывается и переносит большую часть тестостерона в кровоток [52].

Секреция тестостерона в яичках в основном регулируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ) посредством его регуляции лимитирующей скорость превращения холестерина в прегненолон в митохондриях клеток Лейдига с помощью комплекса ферментов расщепления боковой цепи холестерина цитохрома P-450, расположенного на внутренней митохондриальной мембране. Поступление холестерина в митохондриальные стероидогенные ферменты регулируется белками, включая белок-носитель стерола 2. Это облегчает цитоплазматический перенос холестерина в митохондрии вместе со стероидогенным острым регуляторным белком транслокаторным белком, которые регулируют транспорт холестерина через митохондриальную мембрану. Все последующие ферментативные этапы расположены в эндоплазматическом ретикулуме клеток Лейдига. Высокая скорость выработки тестостерона в яичках создает как высокие локальные концентрации (до 1 мкг / г ткани, ~ в 100 раз выше, чем концентрации в крови), так и быстрый оборот (200 раз в день) внутрипестикюлярного тестостерона; однако точное физическое состояние, в котором такие высокие концентрации внутрипестикюлярного

тестостерона и связанные стероиды существуют в семенниках, которые еще предстоит выяснить [52].

Тестостерон секретируется на взрослом уровне в течение трех периодов мужской жизни: временно в течение первого триместра внутриутробной жизни (совпадает с дифференцировкой мужских половых путей), в раннем неонатальном периоде в виде перинатального всплеска андрогенов (физиологическое значение которого еще не определено) и постоянно после полового созревания для поддержания вирилизации. Драматические соматические изменения мужского полового созревания вызваны поразительным увеличением секреции тестостерона в яичках, в 30 раз превышающим уровни, которые преобладают у детей предпубертатного возраста и у женщин или кастрированных мужчин, происходящих из внепубертатных источников. После среднего возраста наблюдается постепенное снижение уровня циркулирующего тестостерона, а также повышение уровня гонадотропина и глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), причем эти тенденции отсутствуют до поздней старости среди мужчин, которые сохраняют отличное здоровье, но преувеличены из-за сосуществования хронических болезней [52].

Кроме того, существуют временные тенденции, включая увеличение распространенности ожирения и специфические для артефактного метода изменения в иммуноанализах тестостерона, которые отклоняются от эталонных измерений на основе масс-спектрометрии. Эти возрастные изменения, вызванные накоплением хронических болезненных состояний, функционально обусловлены нарушением гипоталамической регуляции функции яичек, а также истощением клеток Лейдига и дисфункцией и атеросклерозом сосудов яичек. В результате стареющая гипоталамо-гипофизарно-тестикулярная ось постепенно все чаще работает с многоуровневыми функциональными дефектами, которые совместно приводят к снижению уровня циркулирующего тестостерона во время старения мужчин [52].

Тестостерон, как и другие липофильные стероиды, секретируемые стероидогенными тканями, покидает яичко, диффундируя по градиенту концентрации через клеточные мембраны в кровоток, при этом меньшие количества появляются в лимфатических сосудах и жидкости канальцев. После мужского полового созревания более 95% циркулирующего тестостерона образуется из секреции яичек, а остальная часть возникает в результате внегонадного превращения предшественников с незначительной внутренней андрогенной активностью, таких как дегидроэпиандростерон и андростендион. Эти слабые андрогены, преимущественно происходящие из коры надпочечников, представляют собой большой циркулирующий резервуар предшественников для превращения в биоактивные половые стероиды во внегонадных тканях, включая печень, почки, мышцы и жировую ткань [52].

В отличие от женщин, где надпочечниковые андрогены являются основным источником биологически активных предшественников андрогенов, эндогенные надпочечниковые андрогены вносят незначительный вклад в прямую вирилизацию мужчин, а остаточные циркулирующие и тканевые андрогены после медицинской или хирургической кастрации оказывают минимальное биологическое воздействие на андроген-чувствительный рак предстательной железы. И наоборот, однако, надпочечниковые андрогены вносят пропорционально больший вклад в гораздо более низкие концентрации циркулирующего тестостерона у детей и женщин (~ 5% мужчин), у которых тестостерон крови выводится примерно в равной степени из прямой гонадной секреции и косвенно из периферического взаимопревращения предшественников надпочечниковых андрогенов. Экзогенный дегидроэпиандростерон в физиологически замещающих дозах 50 мг / день перорально не способен обеспечить достаточный уровень тестостерона в крови для замены андрогенов у

мужчин, но вызывает дозозависимое увеличение циркулирующего эстрадиола у мужчин и гиперандрогению у женщин [52].

Метаболизм. После секреции яичками небольшая часть тестостерона подвергается активации до двух биоактивных метаболитов, эстрадиола и ДНТ, тогда как основная часть секретируемого тестостерона подвергается инактивации в результате метаболизма в печени I и II фазы до неактивных окисленных и конъюгированных метаболитов для выведения с мочой и / или желчью [52].

У мужчин большая часть (> 95%) тестостерона вырабатывается при стимуляции ЛГ через его специфический рецептор, гептагелический рецептор, связанный с G-белком, расположенный на поверхностной мембране стероидогенных клеток Лейдига. Суточная выработка тестостерона (5-7 мг) распределяется по одному из четырех основных путей. Прямой путь действия тестостерона характерен для скелетных мышц, в которых сам тестостерон связывается и активирует рецептор андрогена. В таких тканях происходит незначительный метаболизм тестостерона до биологически активных метаболитов. Путь амплификации характерен для предстательной железы и волосяного фолликула, в которых тестостерон преобразуется ферментом 5 $\alpha$ -редуктазы типа 2 в более мощный андроген, дигидротестостерон. Этот путь вызывает локальное тканевое усиление действия андрогенов в определенных тканях в зависимости от того, где этот путь действует. Местный механизм усиления был основой для разработки селективных к простате ингибиторов действия андрогенов посредством ингибирования 5 $\alpha$ -редуктазы, предшественником которого является финастерид. Путь диверсификации действия тестостерона позволяет тестостерону модулировать свои биологические эффекты посредством эстрогенных эффектов, которые часто отличаются от эффектов, опосредованных рецепторами андрогенов. Путь диверсификации, характерный для костей и головного мозга, включает превращение тестостерона в эстрадиол ферментом ароматазой, который затем взаимодействует с ERs  $\alpha$  и / или  $\beta$ . Наконец, путь инактивации происходит в основном в печени с окислением и конъюгацией до биологически неактивных метаболитов, которые выводятся печенью с желчью и почками с мочой [52].

Используемые эстрадиол и эстрогеноподобные альтернативные методы лечения: важность селективного и неклассического действия

Эстроген является одним из важнейших женских половых гормонов и незаменим для размножения. Однако его роль гораздо шире. Среди прочего, благодаря своим нейропротекторным эффектам, эстроген защищает мозг от деменции и осложнений травматического повреждения. Ранее он использовался в основном как терапевтический вариант для воздействия на менструальный цикл и лечения симптомов менопаузы. К сожалению, заместительная гормональная терапия может быть связана с вредными побочными эффектами, такими как повышенный риск инсульта и рака молочной железы, что вызывает опасения по поводу ее безопасности. Таким образом, в центре внимания оказались тканеселективные и неклассические аналоги эстрогена. Здесь мы рассматриваем современные знания об эффектах эстрогена в более широком смысле и возможности использования селективных модуляторов эстроген-рецепторов (SERM), селективных регуляторов эстроген-рецепторов (SERD), фитоэстрогенов и активаторов негеномных эстрогеноподобных сигнальных молекул (ANGELS) в качестве лечения [53].

Фитоэстрогены - это эстрогеноподобные вещества растительного происхождения. Их механизм действия сопоставим с SERM, поскольку они обладают свойствами тканеспецифичных антагонистов и агонистов. Их эффект может зависеть от концентрации E2. Изофлавоноиды могут действовать как антагонисты эстрогена с концентрацией E2 в

пременопаузе, тогда как они проявляют агонистическую активность эстрогена при более низкой концентрации E2, близкой к уровням в сыворотке крови женщин в постменопаузе. Генистеин и дайдзеин являются двумя основными соединениями, выделенными из соевых бобов, и принадлежат к группе изофлавонов [53].

Несколько статей показали, что фитоэстрогены оказывают положительное влияние на женщин в постменопаузе. Добавки генистеина уменьшали симптомы менопаузы, такие как приливы. Фитоэстрогены также являются агонистами костной ткани; следовательно, они оказывают положительное влияние на остеопороз. Дайдзеин стимулирует пути MAPK / PI3K в костях, проявляя костосберегающие эффекты против остеопороза. Смесь генистеина, дайдзеина и эквола, обладающая селективностью связывания ER $\beta$ , оказалась нейропротекторной и стимулировала эстрогенные механизмы в головном мозге, избегая при этом феминизирующей активности в репродуктивной системе. Фитоэстрогены также являются противораковыми в молочной железе, оказывая антиангиогенное, антимастатическое и эпигенетическое действие. У крыс с OVX генистеин проявляет такой же сосудорасширяющий, вазопротекторный эффект, что и лечение E2, и увеличивает активность NOS, не влияя на массу матки, и, следовательно, не вызывает побочных эффектов на эндометрий. В другом эксперименте было показано, что генистеин (и RLX) *ex vivo* повышали активность NOS и снижали NO-опосредованную агрегацию тромбоцитов. Таким образом, его сердечно-сосудистый профиль, по-видимому, также полезен [53].

Гипоталамо–гипофизарно–гонадная ось (ГПГ) является наиболее важным эндокринным путем в регуляции репродукции. Нейроэндокринный контроль репродуктивной оси осуществляется непосредственно нейронами, продуцирующими ГнРГ, рассеянными в базальном переднем мозге [с заметным появлением в преоптической области гипоталамуса (РОА) у людей. Выработка ГнРГ стимулирует высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ в аденогипофизе, из которых ФСГ стимулирует секрецию эстрогена в гранулезных клетках яичника [53].

Наиболее важной точкой этой системы репродуктивной коммуникации является эстрогензависимая регуляция ГнРГ. Пульсирующая активность нейронов ГнРГ объясняется отрицательной обратной связью с E2. В мозге самцов грызунов E2 вырабатывается ферментом CYP19 (ароматазой) из тестостерона. Этот механизм оказывает постоянное подавление пульсации нейронов ГнРГ. У женщин в течение большей части цикла течки ГнРГ также находится под отрицательной обратной связью E2 [53].

Клетки, продуцирующие гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), в основном присутствуют в преоптической области (РОА) и достигают передней доли гипофиза (AL) через портальную циркуляцию гипофиза, стимулируя синтез и высвобождение фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH), которые, через общее кровообращение воздействуют на орган-мишень (яичники у женщин, в то время как яички у мужчин). Конечные гормоны эстроген / прогестерон и тестостерон обеспечивают отрицательную обратную связь.

E2 является одним из важнейших женских половых гормонов и играет важную роль в нескольких тканях и органах не только у женщин, но и у мужчин. E2 может влиять на репродукцию и роды через очень сложные, неклассические сигнальные пути в дополнение к классическому, оказывая как центральное (отрицательная обратная связь на нейроны ГнРГ и ЛГ / ФСГ), так и периферическое действие (прямое воздействие на яичники и матку). Истощение E2 в период менопаузы выявило его роль в терморегуляции, изменениях настроения, ухудшении памяти, мигрени, метаболических и сердечно-сосудистых изменениях, старении кожи и волос, дегенерации мышц и остеопорозе, и была введена ЗГТ.



Побочные эффекты ЗГТ показали канцерогенный эффект E2 в молочной железе, яичниках и эндометрии, что привлекло внимание к неклассическому механизму действия и альтернативным методам лечения. Сопоставление неклассических эффектов помогло понять роль E2 с точки зрения нейропротекции (противовоспалительные и антиапоптотические эффекты и увеличение плотности шипов), сердечно-сосудистой системы (расширение сосудов) и остеопороза (увеличение минеральной плотности кости, ингибирование остеокластов и модуляция остеобласты [53].

Новые, более селективные модуляторы открывают возможность более эффективных вмешательств с меньшим количеством побочных эффектов. Поэтому мы могли бы ожидать увеличения показаний к ЗГТ даже у мужчин (например, при гипогонадизме или в качестве нейропротекторного средства). Тем не менее, мы все еще далеки от нашей конечной цели [53].

Изменения в шести областях когнитивной функции при репродуктивном и хронологическом старении и половых гормонах: продольное исследование у 2411 женщин среднего возраста в Великобритании [54]. У женщин, переживающих менопаузу, могут быть изменения в когнитивной функции. Однако текущие данные остаются неясными, происходят ли эти изменения сверх изменений общего старения. Мы стремились оценить потенциальное влияние менопаузы (оцениваемое по репродуктивному возрасту и уровню гормонов) на когнитивные функции у женщин среднего возраста с учетом основных последствий старения [54].

Исследование было основано на наблюдении за женщинами, первоначально включенными в когорту родов, когда они проживали на юго-западе Англии (Великобритания), в период с 1991 по 1992 год. Используя до трех повторных измерений у 2411 женщин (средний возраст 51 год при первой оценке), были смоделированы изменения в шести областях когнитивных функций: немедленная и отсроченная вербальная эпизодическая память, рабочая память, скорость обработки, вербальный интеллект и беглость речи. Интересующие факторы представляли собой репродуктивный возраст, измеренный в годах относительно последнего менструального периода (FMP), хронологический возраст и репродуктивные гормоны (фолликулостимулирующий гормон (FSH), лютеинизирующий гормон (LH) и антимюллеровский гормон (AMH)) [54].

Получены следующие результаты [54]: скорость обработки (- 0,21 (95% ДИ от 0,36 до 0,06) стандартное отклонение (SD) разница за 10 лет после FMP), немедленная вербальная эпизодическая память (- 0,15 (95% ДИ от 0,35 до 0,06)) и отсроченная вербальная эпизодическая память (- 0,17 (95% ДИ от 0,37 до 0,03)) снижался с репродуктивным возрастом. Репродуктивные гормоны не были достоверно связаны со скоростью обработки, но ФСГ и ЛГ были отрицательно связаны с немедленной (- 0,08 (95% ДИ от 0,13 до 0,02) разницей SD на SD-разницу в уровне гормонов) и задержкой вербальной эпизодической памяти (- 0,08 (95% ДИ от 0,13 до 0,03)).

Из протестированных когнитивных областей только вербальная эпизодическая память снижалась как в зависимости от возраста после менопаузы, так и в сочетании с репродуктивными гормонами, которые отражают менопаузу. Это снижение не зависело от нормального старения и предполагает, что менопауза связана с умеренным воздействием на эту специфическую область когнитивной функции [54].

Понимание механизмов, ответственных за когнитивные изменения в среднем возрасте, может быть ключом к разработке методов лечения психиатрических и неврологических заболеваний, которые распространены в пожилом возрасте. Менопауза и связанные с ней гормональные изменения могут быть одним из таких механизмов. Многие женщины

сообщают об изменениях когнитивной функции, таких как повышенная забывчивость и плохая концентрация, во время менопаузального перехода. Неясно, отражают ли эти изменения когнитивной функции сам переход и связанные с ним изменения в репродуктивных гормонах или связаны с симптомами менопаузы, такими как нарушение сна из-за вазомоторных симптомов. Кроме того, если есть какое-либо такое влияние изменений в период менопаузы, неясно, влияют ли на конкретные аспекты, то есть "области", когнитивной функции. Также могут быть задействованы другие факторы, которые возникают в середине жизни, такие как смена ролей в семье и на работе. Поскольку данные свидетельствуют о том, что возрастное снижение когнитивной функции может начаться с 45 лет как у женщин, так и у мужчин, возможно, что снижение, связанное с менопаузой, просто отражает хронологические возрастные изменения [54].

ALSPAC — одно из ограниченного числа продольных исследований с углубленной оценкой когнитивной функции, гормонов и менструального анамнеза у женщин во время менопаузы, и, насколько нам известно, крупнейшее на сегодняшний день исследование с такими данными. Оно также, возможно, является наиболее полным с точки зрения учета потенциальные помехи. Дизайн продольного исследования позволил наблюдать любые потенциальные изменения у женщин, когда они первоначально вступали в переходный период менопаузы и в постменопаузальные годы, хотя близко расположенные случаи тестирования также создавали практические эффекты. Влияние возраста, возможно, также частично усугублялось социально-экономическими ресурсами, поскольку пожилые женщины в этом исследовании с большей вероятностью были матерями, у которых были дети позже, что обычно связано с более высокими социально-экономическими ресурсами [54].

Многоуровневые модели позволяют включать всех женщин, если у них есть хотя бы одно измерение, при условии, что данные отсутствуют случайным образом. Хотя были некоторые доказательства того, что когнитивная функция на исходном уровне была ниже среди тех, кто был потерян для последующего наблюдения, анализы, ограниченные участниками со всеми тремя повторными измерениями, существенно не отличались от основных анализов, предполагая, что предвзятость отбора не является серьезной проблемой. Исследователи [54] соответствовали линейным сплайновым многоуровневым моделям, поскольку когнитивная функция измерялась только в трех случаях, и сопоставление нелинейных изменений с репродуктивным или хронологическим возрастом, например, с использованием дробного полинома или других методов 'сглаживания', было невозможно. Поэтому, основываясь на этих результатах, мы не можем определить, является ли снижение когнитивной функции к репродуктивному возрасту постоянным или временным. Мы также не смогли смоделировать репродуктивный возраст до FMP, потому что относительно немногие женщины испытали FMP во время наблюдения (N = 164). Несмотря на то, что исследование [54] является одним из крупнейших исследований по изучению этих ассоциаций, дальнейшие более масштабные исследования были бы ценными.

Исследователи [54] смогли найти соответствие между изменениями когнитивной функции в зависимости от лет, прошедших после FMP, и ассоциациями с репродуктивными гормонами, чего ранее не было. ФСГ, ЛГ, АМГ демонстрируют характерные изменения на разных стадиях репродуктивного старения и могут использоваться в качестве более точных биомаркеров репродуктивного возраста, чем самооценка FMP. Они также фиксируют изменения, которые происходят раньше при переходе к менопаузе, чем после FMP [54]. Хотя у нас не было информации об изменении уровня эстрогена у этих женщин, данные рандомизированных контрольных исследований ЗГТ свидетельствуют об отсутствии

существенного влияния ЗГТ на когнитивные функции у молодых женщин в постменопаузу [54].

Преыдушие исследования показывают зеркальное отражение увеличения уровня ФСГ и ЛГ и снижения уровня эстрогена в течение примерно 2 лет до и после FMP и последующего плато, и ФСГ был описан как 'лучший классификатор' для диагностики естественной менопаузы [53] АМГ, в свою очередь, является биомаркером функции яичников и может быть наиболее стабильным и точным предиктором времени до менопаузы [54].

Многие женщины сообщают о возникновении когнитивных симптомов во время менопаузы. В этой большой когорте женщин мы показываем, что может наблюдаться умеренное снижение немедленной и отсроченной вербальной эпизодической памяти (т. е. способности запоминать новую информацию, по крайней мере, в краткосрочной перспективе) с увеличением времени после FMP при контроле возраста [54]. Было бы полезно повторить это в дальнейших крупных исследованиях и с большим количеством повторных измерений в более широком возрастном диапазоне, чтобы определить, является ли это снижение временным или постоянным [54].

Новые математические и вычислительные методы имеют решающее значение для проведения исследований во многих областях медицины, биофизики и биологии, таких как геномика, молекулярная биология, клеточная биология, биология развития, нейробиология, экология и эволюция [55]. Современное цифровое здравоохранение, ядерная медицина, биофизика, биология, медицинская иммунология создают новые проблемы, которые стимулируют развитие нового биофизического контура и математических моделей геномноклеточного - организменного ядерного синтеза. При этом эффективно используются: детерминированные, стохастические, гибридные, многомасштабные методы моделирования, а также аналитические и вычислительные методы [55].

Ключом к использованию метода глубокого обучения является установление такого отображения посредством обучения в обход генерации временных курсов, что приводит к массовому ускорению прогнозируемых результатов. Используется небольшая часть данных, генерируемых моделью на основе механизма, для обучения нейронной сети. Данные, генерируемые механистической моделью, должны быть достаточно большими, чтобы обеспечить надежное обучение, но достаточно малыми, чтобы генерация данных была вычислительно осуществима [55-60].

Показана гипотетическая биологическая сеть и соответствующая механистическая модель. Механистическая модель используется для генерации обучающего набора данных, который используется для обучения нейронной сети. В зависимости от конкретной механистической модели обученная нейронная сеть может работать на порядки быстрее, позволяя исследовать гораздо большее параметрическое пространство системы (рисунок 23).

Психонейроиммуноэндокринология, впервые описанная в 1936 году, представляет собой изучение взаимодействий между психикой, нервными и эндокринными функциями и иммунными реакциями. Психонейроиммуноэндокринологи - это применение медицинских знаний для лечения различных аллергических, иммунных, аутоиммунных, ревматических, неопластических, эндокринных, сердечно-сосудистых и стоматологических патологий, а также других заболеваний. Эпигенетические факторы и основные стрессы от различных типов стимулов, действующих через различные пути и нейротрансмиттеры, в значительной степени участвуют в изменении психонейроиммуноэндокринной оси, что приводит к возникновению заболевания [55].

У людей с психотическими расстройствами, помимо центральной нервной системы (ЦНС), наблюдаются нарушения в работе нескольких систем органов, что способствует

избыточной смертности. Исследованы [56, 57] изменения в не-ЦНС системах в начале психоза, как изменения в не-ЦНС системах сравниваются с изменениями в ЦНС, или как они связаны с симптомами. Многомасштабные методы моделирования и систематического мета-обзор, суммируют размеры эффектов как для ЦНС (фокусируясь на структурных, нейрофизиологических и нейрохимических параметрах мозга), так и для дисфункции без ЦНС (фокусируясь на иммунной, кардиометаболической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системах) при первом эпизоде психоза [57, 58].

Соответствующие метаанализы были выявлены в ходе систематического поиска Pubmed, и методологическое качество этих исследований было оценено с использованием контрольного списка AMSTAR (измерительный инструмент для оценки систематических обзоров). Результаты показывают, что при психозе существуют устойчивые изменения в системах, не связанных с ЦНС, и что они в целом сходны по величине с целым рядом изменений в ЦНС [58-60].

Психотические расстройства во всем мире являются крайне инвалидирующими условиями с экономическими затратами. Эпидемиологические исследования показали, что люди с психотическими расстройствами умирают на 15-20 лет раньше, чем население в целом, и что 60% или более этой преждевременной смертности связано с не-ЦНС, преимущественно сердечно-сосудистыми причинами. Плохое физическое здоровье традиционно возлагается на вторичные последствия болезни, будь то последствия самой болезни (например, негативные симптомы, ведущие к малоподвижному образу жизни и плохому питанию), или следствие лечения (например, применение антипсихотических препаратов второго поколения). Однако в последние годы исследования у пациентов с первым эпизодом заболевания показали дисфункцию кардиометаболической системы, иммунной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [57, 58].

Аномалии в полиорганных системах в дополнение к ЦНС наблюдаются в начале психотических расстройств с аналогичными величинами, наблюдаемыми в ЦНС. Хотя причинно-следственная связь между не-ЦНС и изменениями ЦНС еще предстоит установить, эти данные указывают на то, что психоз включает в себя несколько систем с самого начала заболевания, хотя и недостаточны для определения его как мультисистемного расстройства.

Individual based models (IBM) обладает потенциалом для интеграции измерений белка с геномикой, транскриптомикой и метаболомикой, а также для прогнозирования динамики системы в различных масштабах и в различных средах, давая лучшую оценку общей производительности системы [59, 60].

Биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, являются самыми сильными синхронизирующим сигналами для циркадианной системы и оптимальной работы *Homo sapiens* brain [61]. Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека [61]. Половые гормоны оказывают многочисленные защитные и антиоксидантные действия во взрослом мозге, увеличивая нервную функцию и устойчивость и способствуя выживанию нейронов [61].

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 [61].

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 [61].

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 [61]. 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 [61].

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 [61].

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 [61].

В исследовании [1] сделаны выводы:

1. Глобальный доступ к медицинской визуализации и ядерной медицине, позволил разработке и внедрению радиопротекторной фармацевтики и диетологии.
2. Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты.
3. Учитывая насущную потребность в эффективных и безопасных лекарственных ресурсах и широкий спектр обстоятельств, в которых требуются радиопротекторы, будущие усилия по разработке природных радиопротекторов остаются чрезвычайно важными.
4. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности.

5. В исследованиях Н. П. Романчук 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 новых нейротехнологий ядерной медицины.

Таким образом, влияние тестостерона и его метаболитов на гиппокамп во время развития наблюдается на биохимическом, морфологическом и функциональном уровнях. Самцы и самки отличаются стратегиями, которые они используют во время обучения, зависящего от гиппокампа, что отражается в различном вовлечении гиппокампа в зависимости от пола. Это половое различие в зависимости от гиппокампа программируется во время неонатального развития, и для некоторых параметров требуется ароматизация тестостерона в эстрадиол. Влияние неонатальной передачи сигналов эстрадиола на схему гиппокампа включает изменения в генезе клеток и активности микроглии, которые могут иметь долгосрочные последствия для содержания различных типов клеток в гиппокампе. Прямое воздействие передачи сигналов андрогенов в гиппокампе новорожденных в значительной степени связано с положительным влиянием на дендритную арборизацию и синаптическую связь, и они также сохраняются в дальнейшей жизни. Изменения в цитоархитектуре и схемах гиппокампа, управляемых стероидными сигналами в перинатальный период, должны быть вызваны измененными биохимическими изменениями в клетке, и они проявляются в измененном поступлении кальция и последующей активации факторов транскрипции в ответ на аминокислотные нейротрансмиттеры. В конечном счете, это приведет к стероидно-гормонозависимым изменениям в экспрессии генов. Хотя существует мало информации об экспрессии генов в развивающемся гиппокампе в ответ на половую дифференцировку или передачу сигналов стероидных гормонов, надежные и высокопроизводительные методологии анализа транскриптома могут быть хорошо использованы для заполнения этого пробела. Характеристика изменений транскрипции в гиппокампе в чувствительный ранний период развития может помочь в определении точек терапевтического вмешательства в контексте факторов риска в раннем возрасте, которые способствуют развитию многих неврологических и нарушений развития нервной системы, таких как травма, гипоксия / ишемия и воспаление.

В подростковом возрасте основным фактором созревания гиппокампа, по-видимому, является повышение уровня тестостерона в период полового созревания. Опосредованные андрогенами эффекты в гиппокампе в течение этого периода включают синаптическую обрезку и сокращение дендритных ветвей, и это связано со сдвигом в сторону синаптической депрессии у мужчин по мере роста гонадных стероидов и снижения социальной памяти. Это может иметь значение для понимания связи между повышенным уровнем андрогенов у мужчин и женщин с РАС, и улучшения в общительности, о которых сообщалось у подростков, получавших клиническое лечение антиандрогенной терапией. Имеющиеся данные у людей указывают на то, что тестостерон, а не стероиды яичников, ответственны за вызванные половым созреванием изменения в росте и функции гиппокампа, хотя ароматизация циркулирующего тестостерона в мозге подростков, безусловно, возможна. Кроме того, за исключением половых различий в клеточной пролиферации, существует мало доказательств того, что половые хромосомы играют значительную роль в долгосрочном развитии гиппокампа.

В тестах пространственного обучения, зависящего от гиппокампа, мужчины XX работают так же хорошо, как мужчины XY, и мужчины XX и XY работают лучше, чем

женщины XX и XY, что указывает на то, что присутствие тестостерона во время развития, но не X или Y-хромосомы, важно для модуляции функции гиппокампа.

Как правило, из клинических данных и исследований на животных моделях следует, что воздействие тестостерона на развитие, в перинатальный и пубертатный периоды, играет первостепенную роль как в программировании, так и в модуляции функции гиппокампа. Понимание процессов, с помощью которых это происходит, не только прояснит стероидные гормонозависимые механизмы развития мозга в целом, но также может помочь определить способы смягчения бремени многих нарушений развития нервной системы, связанных с функцией гиппокампа.

Показатели выработки гормонов могут быть рассчитаны либо из оценки скорости метаболического клиренса (при болюсной инъекции или стационарной инфузии изотопов с использованием индикаторов высокой специфической активности) и среднего уровня циркулирующего тестостерона, либо путем оценки артериовенозных различий в яичках и скорости кровотока в яичках. Эти методы дают последовательные оценки скорости выработки тестостерона от 3 до 10 мг/сут с использованием трийтированных или нерадиоактивных дейтерированных индикаторов со скоростью взаимопревращения приблизительно 4% в дигидротестостерон (DHT) и 0,2% в эстрадиол при предположении стационарных условий (от нескольких часов до нескольких дней). Эти стационарные методы представляют собой упрощение, которое пренебрегает суточным ритмом, эпизодическими колебаниями уровня циркулирующего тестостерона в течение более коротких периодов (от минут до часов), вызванными пульсирующей секрецией ЛГ и постуральным влиянием на печеночный кровоток. Основными известными факторами, определяющими скорость метаболического клиренса тестостерона, являются концентрация ГСПГ в крови, суточный ритм и постуральное воздействие на печеночный кровоток. Были описаны основные генетические влияния на уровни циркулирующего тестостерона, опосредованные изменениями SHBG и другими механизмами, а также факторами окружающей среды.

Генетические и эпигенетические изменения имеют устойчивый характер клеточных изменений в гиппокампе, запрограммированных очень коротким периодом гормонального воздействия в развитии – это указывает на то, что перинатальное воздействие тестостерона может привести к эпигенетическим изменениям, как было показано в других, дифференцированных по половому признаку областях мозга. Становится все более очевидным, что взаимодействия между генетическим полом, воздействием гормонов и факторами окружающей среды определяют эпигенетический профиль конкретной области мозга, и большой интерес многочисленных исследований посвящен выяснению того, как эти взаимодействия способствуют нормальному поведению и расстройствам мозга на протяжении всей жизни.

В контексте развивающегося гиппокампа изменения в ДНК или модификации хроматина, зависящие от пола, являются результатом ранних возмущений окружающей среды и связаны с изменениями функции гиппокампа, дифференцированными по половому признаку, в более позднем возрасте.

Установлено, что функции гиппокампа зависят от пола и гормонов. Гиппокамп представляет собой дискретную телэнцефалическую структуру, расположенную в медиальной височной доле и необходимую для эпизодической и пространственной памяти и контекстно-зависимого обучения. Это также важнейшая область мозга для регуляции реакции на стресс. Выделяются два основных отдела гиппокампальной формации: области с CA1 по CA4, и зубчатая извилина, которая является основным местом нейрогенеза во взрослом мозге. В целом, образованию гиппокампа вдоль его продольной оси присваиваются

два широких функциональных подразделения, основанные на нейроанатомической связности, результатах исследований абляции и молекулярном профилировании. Дорсальная или септальная половина гиппокампа участвует в обработке пространственной информации и памяти и отправляет выходные проекции в переднюю поясную извилину коры, мамиллярные ядра и передний таламус. Вентральная или височная часть образования гиппокампа, которая тесно связана с обонятельной системой, префронтальной корой, миндалиной и гипоталамусом, преимущественно опосредует реакцию на стресс.

Хотя стероидные гормоны, очевидно, играют многочисленные модулирующие роли во взрослом гиппокампе, его обычно не считают дифференцированной по половому признаку областью мозга, поскольку морфологические и функциональные различия невелики и часто являются следствием различной гормональной среды взрослых мужчин и женщин. Однако есть доказательства того, что гиппокамп по-разному организован у мужчин и женщин во время развития таким образом, что это приводит к стойким изменениям функции перед лицом экологических и физиологических возмущений.

Множество данных, связывающих гиппокамп с функцией мозга, зависящей от пола, которая программируется в раннем возрасте, указывает на то, что период половой дифференцировки мозга, который обусловлен тестостероном и его метаболитами, оказывает важное влияние на гиппокамп.

*Brain Homo sapiens*: структурно-функциональные, нейрофизиологические и нейроэндокринологические изменения в памяти, контекстуальном обучении и реакции на стресс наблюдаются на протяжении всей жизни и связаны с изменениями циркулирующего тестостерона и эстрадиола.

Современные достижения нейронауки и ядерной медицины, квалифицированного разума и нейроэкономики обеспечивается авторскими технологиями нейрогенеза и нейропластичности в мультидисциплинарном и межведомственном сопровождении *Homo sapiens* на восьми платформах: образовательной, религиозной, медицинской, социальной, экономической, информационной, хронобиологической и хрономедицинской.

#### Список литературы:

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>



6. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18. №8. С. 79-83
7. Дежина И. Г. Технологии восстановления и расширения ресурсов мозга человека: публичный аналитический доклад: Сколковский институт науки и технологий (Сколтех). М.: Лайм, 2020. 256 с.
8. Малашенкова И. К., Хайлов Н. А., Крынский С. А., Огурцов Д. П., Казанова Г. В., Величковский Б. Б., Дидковский Н. А. Уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF у пациентов с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным расстройством // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2016. Т. 116. №3. С. 39-43.
9. Aliper A. M, Bozdaganyan M. E., Sarkisova V. A., Veviorsky A. P., Ozerov I. V., Orekhov P. S., Korzinkin M. B., Moskalev A, Zhavoronkov A, Osipov AN. Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors // *Aging (Albany NY)*. 2020. №12. P. 15741-15755. <https://doi.org/10.18632/aging.103815>
10. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Романов Д.В. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №5. 163-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
11. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // *ВРАЧ*. 2018. Т. 29. №9. С. 17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
12. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // *ВРАЧ*. 2018. Т. 29. №8. С. 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
13. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Романчук Н. П., Давыдкин И. Л., Булгакова С. В. Нарушение памяти при болезни Альцгеймера. *ВРАЧ*. 2019. Т.30. №6. С.10-13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
14. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Давыдкин И. Л. Некоторые аспекты функционирования мозга во сне в старших возрастных группах // *Врач*. 2021. Т. 32. №6. С. 13–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>
15. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Волобуев А. Н. Гемостаз и когнитивный мозг: 5П-медицина и хроноterapia артериальной гипертензии // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №5. С. 127-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>
16. 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>
17. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965
18. Булгакова С. В., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Новая личность и нейрокоммуникации: нейрогенетика и нейросети, психонейроиммуноэндокринология, 5P-медицина и 5G-технологии // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №8. С. 202-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
19. 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>
20. Zhang W., Song M., Qu J., Liu G. H. Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases // *Circulation research*. 2018. V. 123. №7. P. 773-786. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312497>

21. Kathleen M. Broughton , Bingyan J. Wang , Fareheh Firouzi , Farid Khalafalla , Stefanie Dimmeler, Francisco Fernandez-Aviles and Mark A. Sussman // Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circulation Research*. 2018. №122. P. 1151–1163. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586>
22. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Кондурцев В. А., Романчук П. И. Некоторые принципы подбора лекарственных препаратов при комбинированной лекарственной терапии первичной артериальной гипертензии // *ВРАЧ*. 2013. №3. С. 49-51.
23. Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Повереннова И. Е., Романчук Н. П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016. Т. 8. №4. С. 25–31. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>
24. Золотовская И. А., Дупляков Д. В., Давыдкин И. Л., Романчук Н. П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий (результаты исследования Алиса) // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017. №3 (14). С. 51-56.
25. Бонь Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы // *Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2021. Т. 1. №122. С.6-14. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)
26. Jicong Du, Pei Zhang, Ying Cheng, Ruling Liu, Hu Liu, Fu Gao, Chunmeng Shi, Cong Liu. General principles of developing novel radioprotective agents for nuclear emergency // *Radiation Medicine and Protection*. 2020. V. 1. №3. P. 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.08.003>
27. Mishra K. N., Moftah B. A., Alsbeih G. A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures // *Biomed Pharmacother*. 2018. P. 106:610-617. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.150>
28. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J. I., Soriano J. M., Estrela J. M., Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice // *Biomedicines*. 2020. V. 8. №11. P. 461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>
29. Iqbal S., Shah M. A., Rasul A., Saadullah M., Tabassum S., Ali S., Zafar M., Muhammad H., Uddin M. S., Batiha G. E., Vargas-De-La-Cruz C. Radioprotective Potential of Nutraceuticals and their Underlying Mechanism of Action // *Anticancer Agents Med Chem*. 2022. V. 22. №1. P. 40-52. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210223101246>
30. Yahyapour R., Shabeeb D., Cheki M., Musa A. E., Farhood B., Rezaeyan A., Amini P., Fallah H., Najafi M. Radiation Protection and Mitigation by Natural Antioxidants and Flavonoids: Implications to Radiotherapy and Radiation Disasters // *Curr Mol Pharmacol*. 2018. V. 11. №4. P. 285-304. <https://doi.org/10.2174/1874467211666180619125653>
31. Groves A. M., Williams J. P. Saving normal tissues - a goal for the ages // *International journal of radiation biology*. 2019. V. 95. №7. P. 920–935. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589654>
32. Smith T. A., Kirkpatrick D. R., Smith S., Smith T. K., Pearson T., Kailasam A., Herrmann K. Z., Schubert J., Agrawal D. K. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation // *Journal of translational medicine*. 2017. V. 15. №1. P. 232. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>

33. Kamran M. Z., Ranjan A., Kaur N., Sur S., Tandon V. Radioprotective agents: strategies and translational advances // *Medicinal research reviews*. 2016. V. 36. №3. P. 461-493. <https://doi.org/10.1002/med.21386>
34. Mishra K., Alsbeih G. Appraisal of biochemical classes of radioprotectors: evidence, current status and guidelines for future development // *3 Biotech*. 2017. V. 7. №5. P. 292. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0925-0>
35. Mun GI., Kim S., Choi E. Pharmacology of natural radioprotectors // *Arch. Pharm. Res*. 2018. V. 41. P. 1033–1050 <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1083-6>
36. Shields H. J., Traa A., Van Raamsdonk J. M. Beneficial and Detrimental Effects of Reactive Oxygen Species on Lifespan: A Comprehensive Review of Comparative and Experimental Studies // *Front. Cell Dev. Biol*. 2021. V. 9. P. 628157. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>
37. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. От электроэнцефалографии до позитронно-эмиссионной томографии: гибридные и комбинированные методы управления когнитивным мозгом/Электронный научно-образовательный вестник // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19. №28. С. 2-8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
38. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Романчук П. И. Способ определения плотности ткани патологического очага с помощью позитронно-эмиссионного томографа. Патент РФ на изобретение №2599192
39. Volobuev A.N., Petrov E. S., Romanchuk P. I., Kuznetsov P. K. New Potential of the Positron-Emission Tomography // *International Journal of Modern Physics and application*. 2016. V. 3. №2. P. 39-44.
40. Романчук Н. П. Биоэлементология и нутрициология мозга // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №9. С. 189-227. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
41. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873
42. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886
43. Романчук Н. П., Романчук П. И., Малышев В. К. Продукт диетического, профилактического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга// Патент РФ на изобретение №2489038
44. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Романов Д. В., Сиротко И. И. Нейровизуализация: структурная, функциональная, фармакологическая, биоэлементологии и нутрициологии // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №10. С. 145-184. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>
45. Волобуев А. Н., Штеренберг А. М., Кузнецов П. К. Некоторые особенности взаимодействия квантов электромагнитного излучения с гравитационным полем и проблема гравитона // *Вестник Самарского государственного технического университета. Серия Технические науки*. 2020. Т. 28. №3. С. 90-109. <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>
46. Xie J., Zhao M., Wang C., Yong Y., Gu Z., Zhao Y. Rational Design of Nanomaterials for Various Radiation-Induced Diseases Prevention and Treatment // *Advanced Healthcare Materials*. 2021. Т. 10. №6. P. 2001615. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001615>
47. Yahyapour R, Shabeeb D, Cheki M, Musa AE, Farhood B, Rezaeyan A, Amini P, Fallah H, Najafi M. Radiation Protection and Mitigation by Natural Antioxidants and Flavonoids: Implications to Radiotherapy and Radiation Disasters // *Curr Mol Pharmacol*. 2018. V. 11. №4 P. 285-304. <https://doi.org/10.2174/1874467211666180619125653>

48. Zavala E., Voliotis M., Zerenner T., Tabak J., Walker J. J., Li X. F., Terry J. R., Lightman S. L., O'Byrne K. Dynamic Hormone Control of Stress and Fertility // *Front. Physiol.* 2020. №11. P. 598845. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.598845>
49. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2020.
50. Dwyer A. A., Quinton R. Anatomy and Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis. In: Llahana, S., Follin, C., Yedinak, C., Grossman, A. (eds) *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Springer, Cham. 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6\\_43](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_43)
51. Kight K. E., McCarthy, M. M. Androgens // *Biol Sex Differ.* 2020. №11. P. 30. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00307-6>
52. Handelsman D. J. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. 2020.
53. Farkas S., Szabó A., Hegyi A. E., Török B., Fazekas C. L., Ernstszt D., Kovács T., Zelena D. Estradiol and Estrogen-like Alternative Therapies in Use: The Importance of the Selective and Non-Classical Actions // *Biomedicines.* 2022. V. 10. №4. P. 861. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040861>
54. Kilpi F., Soares A. L. G., Fraser A. Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women // *BMC Women's Health.* 2020. №20. P. 177. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01040-3>
55. Волобуев А. Н., Колсанов А. В., Романчук Н. П., Романов Д. В., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф. Генетико-математическое моделирование взаимодействия популяций, новая психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология // *Бюллетень науки и практики.* 2020. Т. 6. №11. С. 85-103. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/09>
56. Wang S., Fan K., Luo N., Cao Y., Wu F., Zhang C., You L. Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models // *Nature communications.* 2019. V. 10. №1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>
57. González-Díaz S. N., Arias-Cruz A., Elizondo-Villarreal B., Monge-Ortega O. P. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications // *World Allergy Organization Journal.* 2017. V. 10. №1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
58. Pillinger T., D'Ambrosio E., McCutcheon R., Howes O. D. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models // *Molecular psychiatry.* 2019. V. 24. №6. P. 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
59. González-Cabaleiro R. Heterogeneity in pure microbial systems: experimental measurements and modeling // *Frontiers in microbiology.* 2017. V. 8. P. 1813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01813>
60. Hellweger F. L., Clegg R. J., Clark J. R., Plugge C. M., Kreft J. U. Advancing microbial sciences by individual-based modelling // *Nature Reviews Microbiology.* 2016. V. 14. №7. P. 461-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.62>
61. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Болезнь Альцгеймера и мелатонин/тестостерон/эстрогены: нейрофизиологическая и нейроэндокринологическая маршрутизация долголетия // *Бюллетень науки и практики.* // *Бюллетень науки и практики.* 2022. Т. 8. №8. С. 97-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>

References:

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
5. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2020). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6 (1), 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
6. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian Biophysics and neuroplasticity. *Health & education in the XXI century*, 18(8). 79-83
7. Dezhina I.G. (2020). Technologies of human brain recovery and resource expansion: public analytical report: Skolkovsky Institute of Science and Technology (Skoltech). M.: Lime LLC.
8. Malashenkova, I. K., Khailov, N. A., Krynskii, S. A., Ogurtsov, D. P., Kazanova, G. V., Velichkovskii, B. B., & Didkovskii, N. A. (2016). Uroven' provospalitel'nykh tsitokinov i faktora rosta VEGF u patsientov s bolezn'yu Al'tsgeimera i myagkim kognitivnym rasstroistvom. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. CC Korsakova*, 116(3), 39-43. (in Russian).
9. Aliper, A. M., Bozdaganyan, M. E., Sarkisova, V. A., Veviorsky, A. P., Ozerov, I. V., Orekhov, P. S., Korzinkin, M. B., Moskalev, A., Zhavoronkov, A., & Osipov, A. N. (2020). Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors. *Aging (Albany NY)*, 12:15741-15755. <https://doi.org/10.18632/aging.103815>
10. Romanchuk, N., Pyatin, V., Volobuev, A., Bulgakova, S., Trenev, E., & Romanov, D. (2020). Brain, depression, epigenetics: new data. *Bulletin of Science and Practice*, 6 (5). 163-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
11. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V., & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the over-stimulation of the brain structures. *VRACH*, 29, 17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
12. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of "Information hunger" in peri-and postperinatal period. *Vrach*, (8), 35-36. doi:10.29296/25877305-2018-08-08
13. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Davydkin, I. L., & Bulgakova, S. V. (2019) Memory impairment in Alzheimer's disease. *Vrach*, (6) C.10-13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
14. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Davydkin, I. (2021). Some aspects of brain function during sleep in older age groups. *Vrach*, 32 (6), 13-16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>
15. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Volobuev, A. (2021). Hemostasis and Cognitive Brain: 5P-Medicine and Chronotherapy of Arterial Hypertension. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 127-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>

16. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5 (7), 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
17. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965
18. Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2021). New Personality and Neurocommunication: Neurogenetics and Neural Networks, Psychoneuroimmunoendocrinology, 5P Medicine and 5G Technologies. *Bulletin of Science and Practice*, 7(8), 202-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
19. 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. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/68/16>
20. Zhang, W., Song, M., Qu, J., & Liu, G. H. (2018). Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases. *Circulation research*, 123(7), 773-786. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312497>
21. Kathleen, M. Broughton, Bingyan, J. Wang, Fareheh Firouzi, Farid Khalafalla, Stefanie Dimmeler, Francisco. Fernandez-Aviles and Mark A. Sussman. (2018) Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circulation Research*, (122), 1151–1163. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586>
22. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. (2013). Some principles of selection of drugs in combination drug therapy of primary arterial hypertension. *Vrach*, (3), 49-51.
23. Zolotovskaya, I. A., Davydkin, I. L., Poverennova, I. E., & Romanchuk, N. P. (2016) Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 8 (4): 25–31. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>
24. Zolotovskaya, I. A., Duplyakov, D. V., Davydkin, I. L., & Romanchuk, N. P. (2017) Influence of anticoagulant therapy on parameters of arterial stiffness in relation to indicators of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation (results of the Alisa study). *Cardiology, news, opinions, training*, 3 (14), 51-56.
25. Bon, E. I. (2021). Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*, 1(122), 6-14. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)
26. Jicong, Du, Pei, Zhang, Ying, Cheng, Ruling, Liu, Hu, Liu, Fu, Gao, Chunmeng, Shi, & Cong, Liu (2020). General principles of developing novel radioprotective agents for nuclear emergency. *Radiation Medicine and Protection*, 1(3), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.08.003>
27. Mishra, K. N., Moftah, B. A., & Alsbeih, G. A. (2018). Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. *Biomed Pharmacother*, (106), 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.150>
28. Obrador, E., Salvador, R., Villaescusa, J. I., Soriano, J. M., Estrela, J. M., & Montoro, A. (2020). Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. *Biomedicines*, 8(11), 461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>
29. Iqbal, S., Shah, M. A., Rasul, A., Saadullah, M., Tabassum, S., Ali, S., Zafar, M., Muhammad, H., Uddin, M. S., Batiha, G. E., & Vargas-De-La-Cruz, C. (2022). Radioprotective Potential of Nutraceuticals and their Underlying Mechanism of Action. *Anticancer Agents Med Chem*, 22(1), 40-52. doi: 10.2174/1871520621666210223101246

30. Yahyapour, R., Shabeeb, D., Cheki, M., Musa, AE, Farhood, B, Rezaeyan, A, Amini, P, Fallah, H, & Najafi, M. (2018). Radiation Protection and Mitigation by Natural Antioxidants and Flavonoids: Implications to Radiotherapy and Radiation Disasters. *Curr Mol Pharmacol*, 11(4), 285-304. <https://doi.org/10.2174/1874467211666180619125653>
31. Groves, A. M., & Williams, J. P. (2019). Saving normal tissues - a goal for the ages. *International journal of radiation biology*, 95(7), 920–935. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589654>
32. Smith, T. A., Kirkpatrick, D. R., Smith, S., Smith, T. K., Pearson, T., Kailasam, A., Herrmann, K. Z., Schubert, J., & Agrawal, D. K. (2017). Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *Journal of translational medicine*, 15(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>
33. Kamran, M. Z., Ranjan, A., Kaur, N., Sur, S., & Tandon, V. (2016). Radioprotective agents: strategies and translational advances. *Medicinal research reviews*, 36(3), 461-493. <https://doi.org/10.1002/med.21386>
34. Mishra, K., & Alsbeih, G. (2017). Appraisal of biochemical classes of radioprotectors: evidence, current status and guidelines for future development. *3 Biotech*, 7(5), 292. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0925-0>
35. Mun, GI., Kim, S., Choi, E. et al. Pharmacology of natural radioprotectors. *Arch. Pharm. Res.* 41, 1033–1050. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1083-6>
36. Shields, H. J., Traa, A. & Van Raamsdonk, J. M. (2021) Beneficial and Detrimental Effects of Reactive Oxygen Species on Lifespan: A Comprehensive Review of Comparative and Experimental Studies. *Front. Cell Dev. Biol.*, 9, 628157. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>
37. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of cognitive brain control. *Electronic scientific and educational Bulletin Health and education in the XXI century*, 19(28), 2-8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
38. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., & Romanchuk, P. I. Method of determining density of tissue of abnormal focus by using positron emission tomography. Patent 2599192
39. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Romanchuk, P. I., & Kuznetsov, P. K. (2016). New Potential of the Positron-Emission Tomography. *International Journal of Modern Physics and application*, 3(2), 39-44.
40. Romanchuk, N. P. (2021). Bioelementology and nutritionology of the brain. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
41. Romanchuk, N. P. Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobrenenie №2423873.
42. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886
43. Romanchuk, N. P. Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. Product diet, preventive and functional nutrition for chronic cerebral ischemia. Patent 2489038
44. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Volobuev, A., Bulgakova, S., Romanov, D., & Sirotko, I. (2021). Neuroimaging: Structural, Functional, Pharmacological, Bioelementology and Nutritionology. *Bulletin of Science and Practice*, 7(10), 145-184. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>
45. Volobuev, A. N., Shterenberg, A. M., & Kuznetsov, P. K. (2020). Some features of an interaction of electromagnetic radiation quanta with a gravitational field and a problem of

graviton. *Bulletin of Samara State Technical University. Series Technical Sciences*, 3(28), 90-109. <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>

46. Xie, J., Zhao, M., Wang, C., Yong, Y., Gu, Z., & Zhao, Y. (2021). Rational Design of Nanomaterials for Various Radiation-Induced Diseases Prevention and Treatment. *Advanced Healthcare Materials*, 10(6), 2001615. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001615>

47. Yahyapour, R., Shabeeb, D., Cheki, M., Musa, A. E., Farhood, B., Rezaeyan, A., ... & Najafi, M. (2018). Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters. *Current molecular pharmacology*, 11(4), 285-304. <https://doi.org/10.2174/1874467211666180619125653>

48. Zavala, E., Voliotis, M., Zerenner, T., Tabak, J., Walker, J. J., Li, X. F., Terry, J. R., Lightman, S. L., O'Byrne, K. & Tsaneva, A. K. (2020). Dynamic Hormone Control of Stress and Fertility. *Front. Physiol.*, 11, 598845. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.598845>

49. Tsigos, C., Kyrou, I., & Kassi, E. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. (2020). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

50. Dwyer, A. A., Quinton, R. (2019). Anatomy and Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis. In: Llahana, S., Follin, C., Yedinak, C., Grossman, A. (eds) *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6\\_43](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_43)

51. Kight, K. E., & McCarthy, M. M. (2020). Androgens and the developing hippocampus. *Biol Sex Differ*, 11, 30. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00307-6>

52. Handelsman, D. J. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. (2020). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

53. Farkas, S., Szabó, A., Hegyi, A. E., Török, B., Fazekas, C. L., Ernszt, D., Kovács, T., & Zelena, D. (2022). Estradiol and Estrogen-like Alternative Therapies in Use: The Importance of the Selective and Non-Classical Actions. *Biomedicines*, 10(4), 861. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040861>

54. Kilpi, F., Soares, A.L.G., Fraser, A. et al. (2020). Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: a longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health* 20, 177 <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01040-3>

55. Volobuev, A., Kolsanov, A., Romanchuk, N., Romanov, D., Davydkin, I., & Pyatin, V. (2020). Genetic-Mathematical Modeling of Population Interaction, New Psychoneuroimmunoendocrinology and Psychoneuroimmunology. *Bulletin of Science and Practice*, 6(11), 85-103. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/09>

56. Wang, S., Fan, K., Luo, N., Cao, Y., Wu, F., Zhang, C., ... & You, L. (2019). Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models. *Nature communications*, 10(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>

57. González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B., Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organization Journal*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>

58. Pillinger, T., D'Ambrosio, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2019). Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular psychiatry*, 24(6), 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>



59. González-Cabaleiro, R. (2017). Heterogeneity in pure microbial systems: experimental measurements and modeling. *Frontiers in microbiology*, 8, 1813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01813>

60. Hellweger, F. L., Clegg, R. J., Clark, J. R., Plugge, C. M., & Kreft, J. U. (2016). Advancing microbial sciences by individual-based modelling. *Nature Reviews Microbiology*, 14(7), 461-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.62>

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

Работа поступила  
в редакцию 12.08.2022 г.

Принята к публикации  
17.08.2022 г.

---

Ссылка для цитирования:

Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Нейронауки и ядерная медицина: моделирование и прогнозирование нейрореабилитации болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №9. С. 211-275. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/30>

Cite as (APA):

Pyatin, V., Maslova, O., & Romanchuk, N. (2022). Neurosciences and Nuclear Medicine: Modeling and Predicting Neurorehabilitation of Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 8(9), 211-275. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/30>