

УДК 616.83/.85:616.89

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/35>

**БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА:
ЦИРКАДИАНЫЙ СТРЕСС И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ,
НЕЙРОКОММУНИКАЦИИ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

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

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

**ALZHEIMER'S DISEASE AND NUCLEAR MEDICINE:
CIRCADIAN STRESS AND NEUROINFLAMMATION,
NEUROCOMPLICATION AND NEUROREHABILITATION**

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

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

Аннотация. Современные нейротехнологии ядерной медицины, новая 5P Medicine and 5G technology сделали открытие в решении проблемы болезни Альцгеймера. Десятилетний авторский опыт внедрения результатов исследований (алгоритмы/инструменты/изобретения) позволили проведению успешной медицинской реабилитации когнитивных нарушений и увеличению (здоровой/качественной/культурной/религиозной) продолжительности жизнедеятельности. Исследования Н. П. Романчук по смягчению влияния циркадианного стресса на здоровое долголетие *Homo sapiens* открыли мультидисциплинарные адресные возможности психиатрам, неврологам, кардиологам, эндокринологам и гериатрам. Генетическая и эпигенетическая терапия возрастозависимой эндотелиальной дисфункции при сосудистом старении, является стратегической, в мероприятиях активного долголетия. В исследованиях Романчук Н. П. показано, что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов. Исследуется увеличения комбинированного суммарного риска на мозг *Homo sapiens*: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности. Комбинированная медикаментозная платформа и обогащенная биоэлементология и нутрициология (мозга/микробиоты и генома/эпигенома), гибридная нейровизуализация и нейротехнологии ядерной медицины

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

Abstract. Modern neurotechnologies of nuclear medicine, a new 5P of Medicine and 5G technology have made a discovery in solving the problem of Alzheimer's disease. Ten-year author's experience in implementing research results (algorithms/tools/inventions) allowed for successful medical rehabilitation of cognitive impairment and increased (healthy/qualitative/cultural/religious) life expectancy. Romanchuk N.P. research on mitigating the effects of circadian stress on healthy longevity of *Homo sapiens* has opened multidisciplinary targeted opportunities for psychiatrists, neurologists, cardiologists, endocrinologists, and geriatricians. Genetic and epigenetic therapy of age-dependent endothelial dysfunction in vascular aging is strategic, in the activities of active longevity. Modern neurotechnologies of nuclear medicine, a new 5P of Medicine and 5G technology have made a discovery in solving the problem of Alzheimer's disease. In the studies of Romanchuk N.P., it is shown that for new neurogenesis and neuroplasticity, to manage human neuroplasticity and biological age, for modern neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive disorders and cognitive disorders, sufficient functional and energy nutrition of the brain is needed using modern neurotechnologies of nuclear medicine: radioprotective pharmaceuticals and nutrigenetics, radio modulators and radiomythiters. An increase in the combined total risk on the brain of *Homo sapiens* is being investigated: pathological accelerated brain aging, cerebral COVID-19 exposure, nuclear medicine technologies. Modern principles of rational design of nanomaterials optimize therapeutic effectiveness, therefore, systematic generalization of achievements in this field allows developing new highly effective nanoradioprotectors with maximization of drug effectiveness. Combined drug platform and enriched bioelementology and nutritionology (brain/microbiota and genome/epigenome), hybrid neuroimaging and nuclear medicine neurotechnologies work both proactively and in long-term medical rehabilitation programs. The *Homo sapiens* brain health cultural paradigm in the ten-year study Active Longevity: Genome Biophysics, Nutrigenomics, Nutri-genetics, Revitalization Activates the Penetration of Evolutionary and Socio-Cognitive Human Brain Neurocommunications into Modern Nuclear Medicine Neurotechnologies, a new 5P of Medicine and 5G technology.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, биомаркеры, нейрогенетика, нейросоциология, радиомодуляторы, сосудистое старение, культура здоровья.

Keywords: Alzheimer disease, biomarkers, neurogenetics, neurosociology, radioprotectors, vascular aging, health culture.

Целью настоящего исследования, является актуализация культурной парадигмы здоровья мозга *Homo sapiens* через проникновение эволюционных и социально-когнитивных нейрокоммуникаций мозга человека в современные нейротехнологии ядерной медицины, новую 5P Medicine and 5G technology, для внедрения открытия в решении проблемы болезни Альцгеймера, и системное тиражирование новых практик в мультидисциплинарные адресные возможности психиатров, неврологов, кардиологов, эндокринологов, гериатров и

других специалистов. Сосудистое старение является ключевым процессом, определяющим состояние здоровья пожилого населения. Старение является независимым сердечно-сосудистым фактором риска, связанным с нарушением функции эндотелия, что является очень ранним и важным событием, приводящим к сердечно-сосудистым заболеваниям. Сосудистое старение, ранее считавшееся неизменным и неумолимым фактором риска, теперь рассматривается как целевой процесс для вмешательства с целью достижения более здоровой старости. Дальнейшее знание механизмов, лежащих в основе возрастной сосудистой дисфункции, требуется для разработки адекватной терапевтической стратегии для предотвращения или восстановления этого нарушения сосудистой функциональности. Многочисленными исследованиями установлены основные механизмы, способствующие возрастозависимой эндотелиальной дисфункции, и происходящие в сосудистой стенке:

- снижение биодоступности оксида азота (NO), вызванное уменьшением синтеза NO и/или усилением поглощения NO вследствие окислительного стресса, приводящего к образованию пероксинитритов (ONOO⁻);

- возможные источники, участвующие в усилении окислительного стресса;
- повышенная активность сосудосуживающих факторов;
- развитие низкосортной провоспалительной среды.

Современные достижения 21-го века в области ядерной медицины и молекулярной визуализации подразделяется на три раздела:

1. Достижения в области ПЭТ-радиофармпрепаратов.
2. Разработки в области оборудования.
3. Применение радиофармпрепаратов в терапии и тераностике.

Между тем, в современных современных сканерах пространственное разрешение уже улучшилось в 10 раз, а чувствительность - в 40 раз по сравнению со сканерами начала 2000-х годов. Появились мультимодальные конфигурации (например, однофотонная эмиссионная КТ/КТ (ОФЭКТ/КТ), ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ), и теперь можно выполнить ПЭТ/КТ всего тела менее чем за 10 мин.

Концепция двойного зонда (одна и та же молекула, меченная γ -или позитронным излучателем для ОФЭКТ/ПЭТ и световым излучателем для оптической визуализации) приобретает все более широкую приемлемость для руководства высокоточной и менее инвазивной роботизированной хирургией. Обнаружение сторожевых лимфатических узлов и улучшенные процедуры лимфаденэктомии являются яркими примерами применения двойного зонда в клинической практике.

На клеточном и молекулярном уровнях — детерминанты старения для контроля начала и прогрессирования старения, включают потерю полезных компонентов и накопление вредных факторов. Эпигенетический прогресс в области выявления различных факторов, влияющих на процесс старения и долголетия, делают акцент, как эти детерминанты влияют на продолжительность жизни *Homo Sapiens*, являются современным медико-социальным инструментом, а также мультимодальным ключом междисциплинарного и межведомственного взаимодействия [1].

Более глубокое понимание индивидуальных вариаций траекторий жизни, даже среди генетически идентичных особей, и того, как эпигеномные изменения могут способствовать этим различным траекториям, будет иметь решающее значение для нашего понимания тайн старения и здорового долголетия (Рисунок 1) [1-3].

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 [2].



Рисунок 1. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация [1]

Ядерная медицина:

мультидисциплинарные и межведомственные исследования

1. Виртуальная реальность в реабилитации: новинки и прототипы.
2. Неинвазивная стимуляция мозга при хронических нарушениях сознания.
3. Транскраниальная электрическая стимуляция мозга в нейрореабилитации.
4. Терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция в нейрореабилитации.
5. ТМС-картирование моторной коры: применение в нейрореабилитации.
6. Инструменты клинической оценки в нейрореабилитации.
7. Нейроиммунологические исследования.
8. Нейродегенеративные заболевания (новое).
9. Когнитивные нарушения и реабилитация (новое).
10. Индивидуализированный подбор ноотропной терапии.
11. Программа индивидуализированного подбора ноотропов под контролем ЭЭГ-мониторинга.
12. Исследование и разработка биосовместимых наноматериалов и наноструктурированных поверхностей для медицинских целей.
13. Локальная доставка биологически активных веществ.
14. Исследование физических свойств отдельных биомолекул и их комплексов, разработка методов визуализации на молекулярном уровне.
15. Прикладные исследования в области плазмоники и ближнеполевой оптики для биомедицинской диагностики.
16. Обогащенная биоэлементология и нутрициология мозга.
17. Новый нейрогенез и нейропластичность с достаточным функциональным и энергетическим питанием мозга.

18. Оценка комбинированного суммарного риска воздействия на мозг *Homo sapiens*: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины.

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

20. Нейрокоммуникации гиппокампа с «винчестерами» памяти.

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

11. Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина (БАЯМ-22).

Культурная парадигма здоровья мозга Homo sapiens

Культурная парадигма здоровья мозга *Homo sapiens* в десятилетнем исследовании «Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация» активизирует проникновение эволюционных и социально-когнитивных нейрокоммуникаций мозга человека в современные нейротехнологии ядерной медицины, новую 5P Medicine and 5G technology (Рисунок 1) [1] (http://lib.samsmu.ru/virtual_exposition/1226) [1].

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

Продолжительность жизни человека в значительной степени определяется эпигенетически. Эпигенетическая информация — обратима, наши исследования дают возможность терапевтического вмешательства при здоровом старении, и связанных с возрастом заболеваниях [3].

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

Рассмотрены способы [4] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболомики 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 исказить результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т.д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей [4].

Исследования Н. П. Романчук [5], позволяют подойти к осознанному управлению сном и запрограммированным качественно повторяющимся сновидениям, с использованием квантового ресурса. Разум - это персонализация мозга. Нейрофизиология и нейробиология — мультидисциплинарно синхронизированы с - медициной, генетикой, молекулярная биологией, различными физическими, оптическими, математическими методами и инструментами, с нейроинтерфейсами и искусственным интеллектом [5]. Нейропластичность - это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности [5]. «Нейроинтерфейсный камень» самооценки *Homo Sapiens* для самоактуализации и самореализации личности — это, самооткрытие, саморазвитие, самообладание, самореализация.

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

Механизм памяти головного мозга представляет собой сеть циклических нейронных цепей (ЦНЦ), охватывающую весь мозг. Команда на активацию отдельных ЦНЦ исходит из гиппокампов, где содержатся адреса всех ЦНЦ [6]. Для выключения из активированного состояния гиппокамп дает соответствующую команду в ЦНЦ. Это приводит к выбросу ГАМК в синаптическую щель и подавлению активности ЦНЦ [66]. При дефиците ГАМК в головном мозге многие ЦНЦ выключаются из механизма памяти, что вызывает когнитивную дисфункцию, часто проявляющуюся в виде симптомов болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа [6].

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

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

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

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

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

Продолжаются исследования актуализированной современной проблемы циркадианных нейрокоммуникаций «мозга и сердца» в период электромагнитной и информационной нагрузки/перегрузки, влияния новой генетики и эпигенетики, изменения

гемостаза и гомеостаза, формирование нового иммунитета и микробиоты, во взаимосвязи с современным нейробиотом и нейромаркетингом, с 5П Медициной и 5G технологиями нейрокоммуникаций [10].

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

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

Нейросоциальное «Золотое сечение» новой личности сформировано на современных нейротезисах нарушений мышления и памяти, и основано на гетерогенной и полиморфной природе нового когнитивного расстройства [13]. 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 нейрогенетический семилетний период сформировалась новая личность функционирующая на трех платформах: первая — искусственный интеллект и информационная перегрузка, вторая — хронический стресс и депрессии, третья — самоактуализация индивидуальной религиозности [13]. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность. Новая личность XXI века формируется и нейрофункционирует под системным генетическим и эпигенетическим взаимодействием: редактирования генома, биочипирования, тотальной нейронавигации 5G технологий [13].

Информационная новая личность — это способность управлять информационными потоками [14]. 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 [14]. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность [14].

Нейровизуализация для нейроэкономики и принятия решений — the Secret стратегического многофункционального нейроуправления когнитивным мозгом Homo Sapiens XXI века — используя нейробиологические, нейрофизиологические и нейросоциальные технологии (методы, инструменты) влияния на принятие экономического

решения. Системное нейрокогнитивное и нейроэкономическое принятие решений становится одной из величайших проблем качественной жизни *Homo sapiens* в XXI веке. Исследован процесс принятия решений человеком на нейрокогнитивном, нейросоциальном и нейроэкономическом уровнях [15].

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

Ведущие Центры нейроэкономических исследований разрабатывают нейробиологические технологии для понимания того, как люди принимают решения. Например, гормон окситоцин связывает нас с другими людьми и заставляет работать, чтобы помочь им. Окситоцин также является частью мозгового контура, который заставляет нас погружаться в истории и переживания, вспоминать информацию в них и убеждать нас предпринимать действия [15].

Абрахам Маслоу в течение всей своей жизни пытался доказать тот факт, что люди постоянно находятся в процессе самоактуализации. Под этим термином он имел ввиду стремление человека к саморазвитию и постоянной реализации внутреннего потенциала. Самоактуализация является высшей ступенью среди потребностей, которые составляют несколько уровней в человеческой психике. Абрахам Маслоу признавал, что люди имеют множество различных потребностей, но также полагал, что эти потребности можно разделить на пять основных категорий. В современной системе иерархии человеческих потребностей выделяется семь основных уровней (приоритетов) (Рисунок 2): 1. Физиологические потребности: голод, жажда и т.д. (низший). 2. Потребность в безопасности: чувство уверенности, избавление от страха и неудач. 3. Потребность в принадлежности и любви. 4. Потребность в уважении: достижение успеха, одобрение, признание. 5. Познавательные потребности: знать, уметь, исследовать. 6. Эстетические потребности: гармония, порядок, красота. 7. Потребность в самоактуализации: реализация своих целей, способностей, развитие собственной личности (высший).

По мере удовлетворения низлежащих потребностей, все более актуальными становятся потребности более высокого уровня, но это вовсе не означает, что место предыдущей потребности занимает новая, только когда прежняя удовлетворена полностью. Также потребности не находятся в неразрывной последовательности и не имеют фиксированных положений, как это показано на схеме. Такая закономерность имеет место как наиболее устойчивая, но у разных людей взаимное расположение потребностей может варьироваться. Новый современный мир вступил в сложный социум. Природа — ее новый материальный мир Вселенной и естественная среда обитания, становятся более изменчивыми, за более короткие периоды времени. Система природа-общество-человек: целостная, динамическая, волновая, открытая, устойчиво неравновесная система, с выделением не только внутренних связей, но и внешних — с космической средой. Современная наука рассматривает человека, человечество и биосферу как единую систему, с растущими демографическими, продовольственными и медицинскими проблемами. Мозг человека — это биологические, биофизические, нейрофизиологические и медико-социальные парадигмы обмена информацией. Современные коммуникации — это многоуровневые, мультипарадигмальные и междисциплинарные модели обмена информацией.

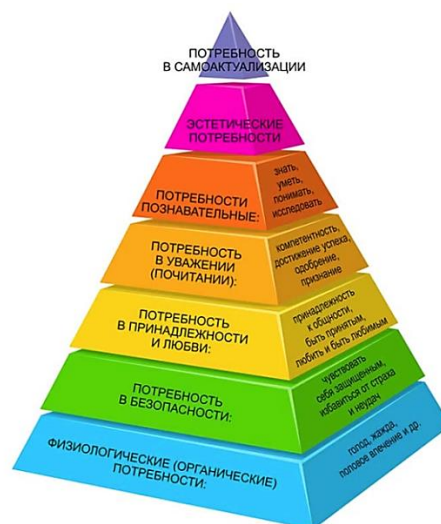


Рисунок 2. Современная иерархия человеческих потребностей. Ступени (снизу вверх): Физиологические. Безопасность. Любовь/Принадлежность к чему-либо. Уважение. Познавание. Эстетические. Самоактуализация.

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

Внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, будут способствовать развитию современного нейробыта и нейромаркетинга. Внедрение биокомпьютерных наноплатформ и модулей, состоящие из небольших молекул, полимеров, нуклеиновых кислот или белков / пептидов, наноплатформы запрограммированы на обнаружение и обработку внешних стимулов, таких как магнитные поля или свет, или внутренних стимулов, таких как нуклеиновые кислоты, ферменты или pH, с помощью трех различных механизмов: сборка системы, разборка системы или преобразование системы. Современные биокомпьютерные наноплатформы неопределимы для множества применений, включая медицинскую диагностику, биомедицинскую визуализацию, мониторинг окружающей среды и доставку терапевтических препаратов к целевым клеточным популяциям.

Интеграция различных источников информации позволит исследователям получить новую целостную картину патофизиологического процесса заболевания, которая будет охватывать от молекулярных изменений до когнитивных проявлений. Когнитивная память — непрерывный акт творения, одно из самых больших и емких понятий, которое представляет основную функцию памяти вообще. Знания, которые человек получает при обучении, сначала воспринимаются как нечто внешнее, но затем постепенно они превращаются в опыт и убеждения. Когнитивная память сохраняет в себе все полученные знания, представляя собой своего рода «библиотеку», причем процесс усваивания и сохранения усложняется по мере усложнения получаемой информации.

Невозможность самоактуализации современным Homo sapiens ведет к депрессивным расстройствам.

Депрессивные расстройства имеют огромную медицинскую и социальную значимость. Депрессия является серьезным осложнением цереброваскулярной патологии, в значительной степени ухудшающим прогноз и течение основного заболевания. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит

основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита. При развитии депрессивных расстройств также отмечается синдром гиперкоагуляции. Гиперкортизолемиа является фактором риска прогрессирования атеросклеротического поражения. Повышение содержания катехоламинов приводит к активации тромбоцитарного звена гемостаза, повышению фактора VIII и фактора Виллибранда, снижению фибринолитической активности. Важно отметить, что на фоне терапии антидепрессантами отмечается нормализация реологических свойств крови [16]. Присоединение депрессии к сосудистому поражению головного мозга неизбежно приводит к углублению когнитивных расстройств. В большинстве случаев отмечаются замедление скорости психомоторных реакций, трудности концентрации внимания, нарушения памяти. У больных с постинсультной депрессией в наибольшей степени страдают спонтанная активность, программирование и контроль за выполнением заданий, нейродинамические характеристики. Тяжесть когнитивных нарушений во многом зависит от тяжести депрессивного расстройства, возраста больного и сопутствующей церебральной патологии [17].

Исследование [18], «Ранняя диагностика когнитивных нарушений» посвящено актуальной задаче современной медицины — раннему распознаванию когнитивных нарушений. Рассматриваются подходы к диагностике, обсуждаются вопросы патогенеза и систематики когнитивных нарушений, психометрические и патопсихологические методики оценки когнитивных расстройств, подходы к комплексному психофармакологическому лечению и профилактике когнитивных расстройств. Результаты ориентируют врача на использование мультидисциплинарного подхода к пониманию проблемы нейродегенераций и формированию научно-обоснованных алгоритмов ведения таких пациентов. Современная проблема нейродегенерации имеет нейрофизиологическую, биофизическую, геронтологическую, гериатрическую и стратегическую практическую направленность, поскольку констатация причины заболевания обуславливает выбор адекватного лечения [18].

Вследствие большого числа патогенетических механизмов не существует единого и стандартизированного метода лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (БА). В любом случае профилактика развития и прогрессирования сосудистой деменции и БА должна учитывать этиологические механизмы ее возникновения, т.к. будет различаться у больных с поражением мелких сосудов, окклюзирующим поражением магистральных артерий головы или эмболией кардиогенного генеза. У больных с поражением мелких сосудов основным направлением терапии должна быть нормализация артериального давления, что приводит к улучшению когнитивных функций. В то же время, чрезмерное снижение артериального давления может спровоцировать нарастание мнестико-интеллектуальных нарушений, возможно, вызванным вторичным снижением мозгового кровотока вследствие нарушения ауторегуляции. Пожизненное приобретение знаний, информационные положительные нейрокоммуникации позволяют сохранению психического здоровья и активного долголетия (Рисунок 3).

Хронический стресс, экологические токсины, хронические инфекции и генетическая предрасположенность ускоряют прогрессирование БА. Указанные взаимодействия между различными патологическими процессами активируют множество порочных циклов, которые делают нейродегенеративный процесс при БА необратимым (Рисунок 4). [19].

Достоверное уменьшение объема гиппокампа у больных депрессией (по сравнению с группой здоровых испытуемых) уже после первого депрессивного эпизода достигает 11% для серого и до 25% для белого вещества.

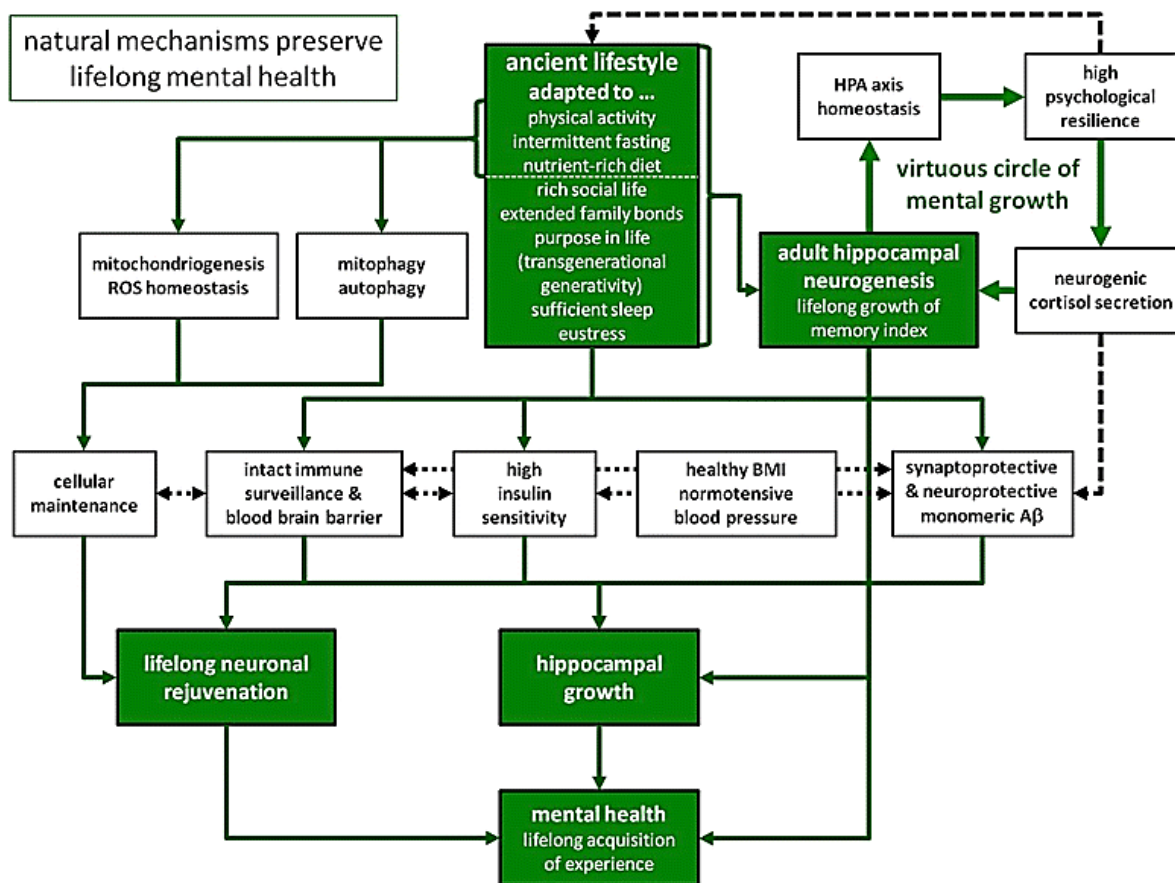


Рисунок 3. Нейронная профилактика когнитивных нарушений [19]

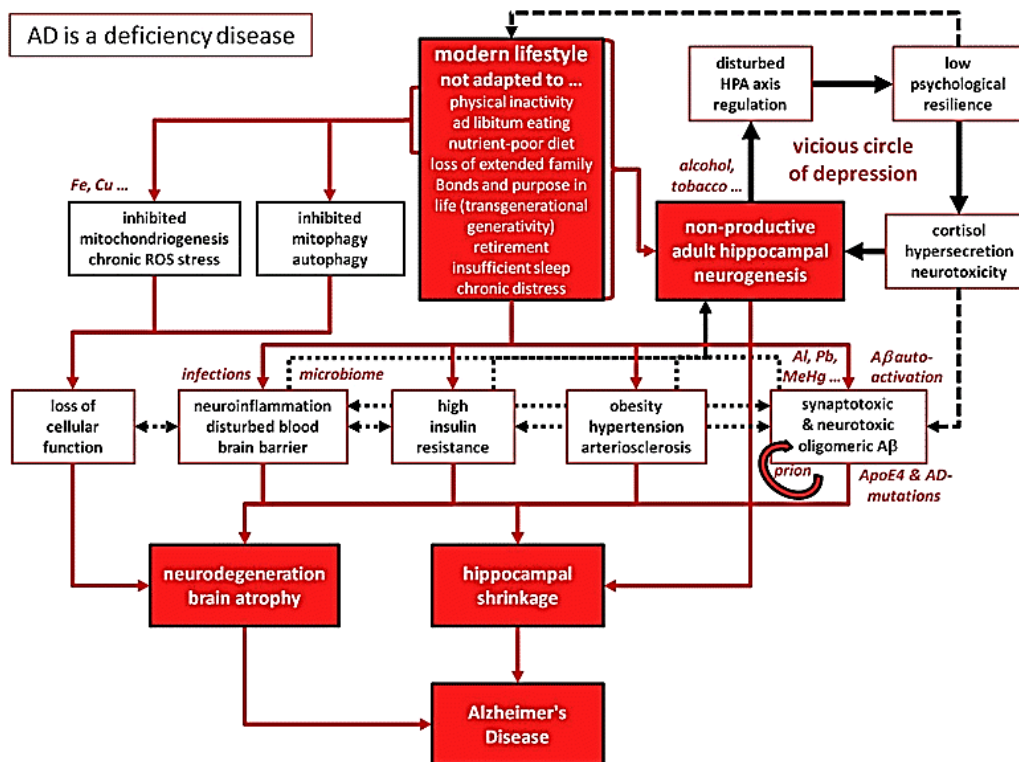


Рисунок 4. Патофизиологическая взаимосвязь нейронного коррелята депрессии с когнитивным и висцеральным мозгом при БА [19]

Значения уменьшения объема нервной ткани (в частности, 10–25% для гиппокампа) у человека и лабораторных животных примерно одинаковы. Это позволяет предполагать, что и длина дендритов гиппокампальных нейронов у пациентов с депрессией уменьшается не менее чем на 30–50%, т.е. число синаптических контактов и объем перерабатываемой информации сокращается на 1–2 порядка, что и ведет к серьезному нарушению эмоционального реагирования.

По данным функциональной нейровизуализации (магнитно-резонансной спектроскопии или функциональной МРТ-фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), у больных депрессией в этих лимбических структурах и в префронтальной коре снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы, тогда как объем миндалины и уровень ее метаболизма увеличены.

Аффективные расстройства у человека, как и вызванные стрессом и сходные с депрессией нарушения поведения у животных, ассоциируются с повреждением лимбических и ряда других структур мозга в виде нарушения морфологии и функции дендритов (их укорочения, снижения числа шипиков и синаптических контактов) и проводящих путей, а также снижения метаболизма и гибели части нервных и глиальных клеток.

Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями о высокой коморбидности депрессии и тревоги, а также с современными представлениями о том, что хронический стресс и тревожные расстройства, вызванные стрессогенными факторами, могут не просто предшествовать депрессии или ассоциироваться с ней, но и являться причиной некоторых форм депрессивных расстройств. Локализация морфологических нарушений в лимбической системе, базальных ганглиях и ростральных отделах коры может обуславливать многие как собственно аффективные (снижение настроения, тревога, раздражительность), так и моторные, вегетативные и мнестико-когнитивные расстройства при депрессии.

Основной причиной повреждения и гибели клеток мозга считается эксайтотоксичность (англ. excitotoxicity) — цитотоксическое действие ряда агентов, прежде всего возбуждающих аминокислот (глутамата, NMDA), а также кальция. В норме последовательность синаптических событий приводит к генерации постсинаптическим нейроном нервного импульса. Однако в условиях патологии (при избытке основных возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и NMDA, Ca^{2+} и при генетически обусловленном нарушении активности Na^{+}/K^{+} - АТФазы) может происходить лавино-образное увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что ведет за собой повреждение и утрату отдельных отростков или гибель нервной клетки.

Этим деструктивным процессам в наибольшей степени способствует повышенное содержание кортикостероидов (главным образом, кортизола), характерное для состояний дистресса и депрессии. Роль гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в нейропластических явлениях подтверждается тем, что у лабораторных животных вызванных стрессом и сходных с депрессией состояниях в крови значительно повышено содержание кортикотропин-рилизинг-фактора (КТРФ), АКТГ и кортизола; искусственное введение кортикостероидов (в отсутствие стресса) вызывает такие же изменения нервной ткани, как и стрессогенная ситуация, а адренэктомия предотвращает влияние стрессоров. У 33–66% больных депрессией отмечается гиперплазия надпочечников, а содержание кортизола повышено и положительно коррелирует с тяжестью состояния [20].

Гормоны оси гипоталамус-гипофиз-гонады, регулирующие репродуктивную функцию, оказывают множественное влияние на развитие и функции головного мозга. Ряд исследований показали половые различия в когнитивных функциях как в норме, так и при

различных заболеваниях головного мозга, что может быть частично связано с половыми гормонами [21].

Старение связано с общепризнанными изменениями функций головного мозга, в том числе и когнитивных. Кроме того, возраст вносит свои коррективы в работу эндокринной системы. В свою очередь, изменение гормонального фона в процессе старения накладывает отпечаток на работу клеток головного мозга, когнитивные функции, социально-эмоциональное функционирование. Исследована взаимосвязь между половыми гормонами, кортизолом, окситоцином и когнитивным и социально-эмоциональным функционированием. Половые гормоны вовлечены в рост нейритов, синаптогенез, дендритное ветвление, миелинизацию и другие важные механизмы нервной пластичности. Физиологические и патологические концептуализированные теории свидетельствуют о том, как половые гормоны потенциально вызывают изменения нейропластичности через четыре нейрорхимические системы нейротрансмиттеров: серотонин, допамин, ГАМК и глутамат [21].

Многие области мозга экспрессируют высокую плотность рецепторов эстрогенов и прогестерона, таких как миндалина, гипоталамус и гиппокамп. Гиппокамп имеет особое значение в контексте опосредующей структурной пластичности в мозге взрослого человека, исследованы различия в поведении, нейрорхимических паттернах и структуре гиппокампа с изменяющейся гормональной средой [22].

Существует значительная связь между дисрегуляцией эмоций и симптомами депрессии, тревоги, патологии пищевого поведения и злоупотребления психоактивными веществами. Более высокие уровни регуляции эмоций, связаны с высоким уровнем социальной компетентности [20].

Один из способов осмысления взаимодействия между мозговыми процессами, гормональной активностью и поведением - думать о мозге как об эндокринном органе. В рамках этой модели мозг регулирует выработку гормонов (через гипоталамус и гипофиз) и сам является мишенью для стероидных и половых гормонов, которые преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают воздействие на центральную нервную систему и нижележащие области [21]. Как таковые, гормоны играют центральную роль в физиологических процессах и инициации сигнальных путей, ответственных за рост, развитие, старение, иммунитет, репродукцию и поведение. Чтобы полностью оценить многогранные факторы, которые влияют на познание и социально-эмоциональное функционирование, крайне важно иметь четкое представление о динамике возрастных эндокринных изменений [22].

Уровень и функция многих гормонов модифицируются с возрастом, что влечет за собой ряд психологических и физиологических изменений. Типичными изменениями являются снижение секреции периферических желез и модификации центральных механизмов, контролирующих высвобождение гормонов. Это включает в себя снижение тормозных систем и подавление циркадианных ритмов. Эти возрастные изменения в эндокринной системе являются сложными и отличаются у различных гормонов. Кроме того, на эндокринную систему влияет ряд факторов, такие как социально-демографические (например, этническая принадлежность, социальный статус), образ жизни (например, уровень физической активности, индекс массы тела, начало или прекращение курения, питание) и психологические факторы (например, общее состояние здоровья, восприимчивость к стрессу, социальная интеграция) (Рисунок 5, 6) [23, 24].

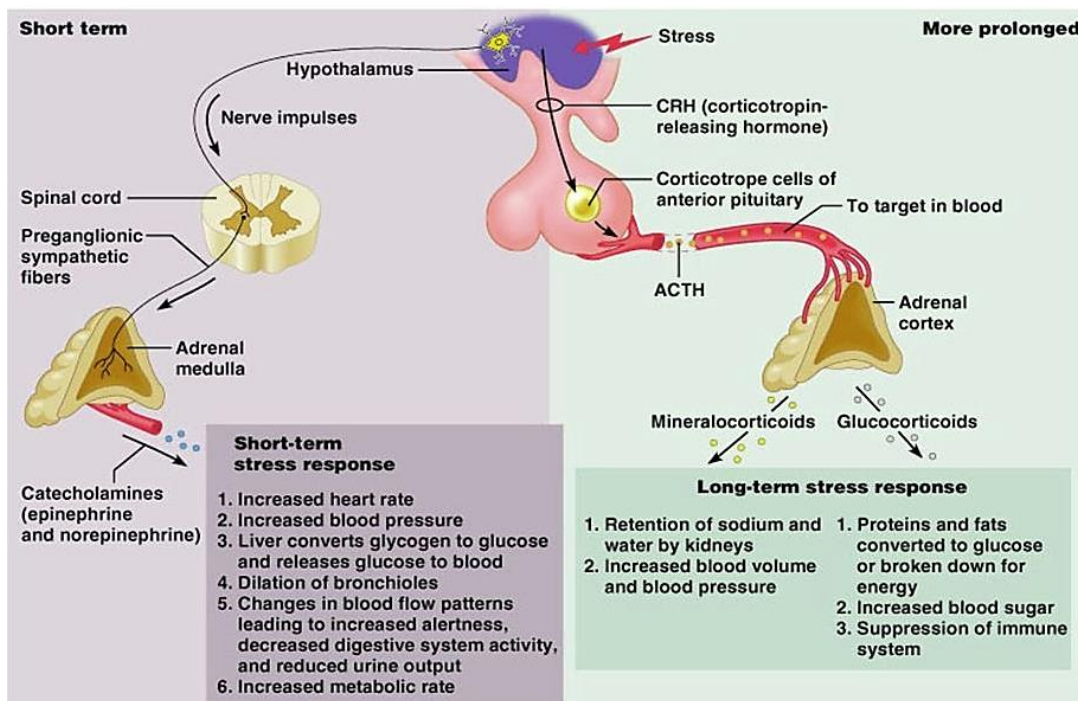


Рисунок 5. Гормоны и стресс: нарушение гомеостатической регуляции. Краткосрочная и долгосрочная реакция на стресс

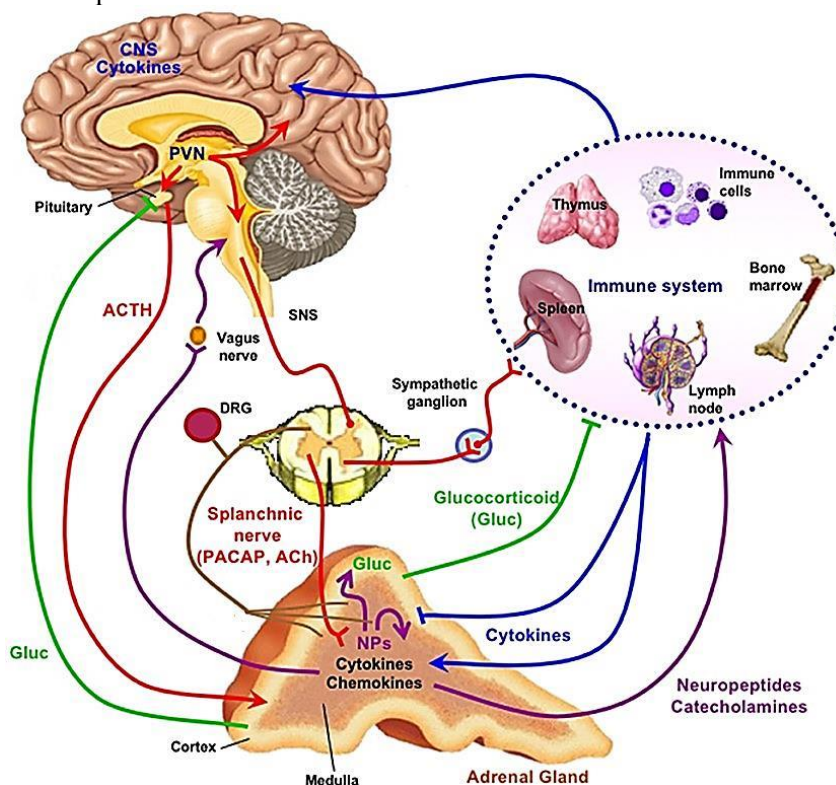


Рисунок 6. Регуляция мозгового вещества надпочечников, для сердечно-сосудистого, нейронального и метаболического гомеостатического контроля, во время стресса

Эндокринные дефициты у пожилых людей включают снижение периферических уровней эстрогенов и тестостерона, с увеличением содержания ЛГ, ФСГ и глобулина, связывающего половые гормоны. Кроме того, наблюдается снижение сывороточных

концентраций GH, IGF-I и DHEA(S). Эндокринные функции, которые необходимы для жизни, такие как функции надпочечников и щитовидной железы, показывают минимальное общее изменение базальных уровней со старением, которые происходят в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой/тиреоидной оси [25].

Циркадианный стресс и нейровоспаление

Функциональная визуализация, такая как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и протонная магнитно-резонансная спектроскопия, обеспечивает средства обнаружения и характеристики региональных изменений в мозговом кровотоке, метаболизме и сайтах связывания рецепторов, которые связаны с болезнью Альцгеймера. Мультимодальные методы нейровизуализации показали изменения в структуре мозга и метаболической активности, а также множество нейрохимических вариаций, которые связаны с нейродегенеративными заболеваниями. ПЭТ и ОФЭКТ на основе радиотрейсеров потенциально обеспечивают чувствительные и точные методы раннего выявления заболевания. В данной статье представлен обзор методов нейровизуализации, таких как ПЭТ, ОФЭКТ и отдельные биомаркеры/индикаторы визуализации, используемые для ранней диагностики болезни Альцгеймера. Нейровизуализация с такими биомаркерами и индикаторами может достичь гораздо более высокой точности диагностики болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройств в будущем [26].

Исследованы новые двунаправленные взаимосвязи между этиопатогенезом нарушения циркадианных ритмов и сна, и прогрессированием болезни Альцгеймера, патофизиологическими механизмами и клинической картиной. Общие механизмы, связывающие оба процесса, включают нейровоспаление, нейродегенерацию и десинхронизацию циркадного ритма.

Циркадный ритм регулирует некоторые ключевые процессы, которые, как считается, участвуют в этиопатогенезе и прогрессировании болезни Альцгеймера, такие как воспаление, мозговой кровоток, выработка мелатонина, клиренс β амилоида, глимфатическая система и метаболизм (Рисунок 7) [27]. Более того, некоторые события, связанные либо с ранними патофизиологическими изменениями при болезни Альцгеймера, либо с поздними патофизиологическими последствиями, известны как потенциальные циркадные разрушители. Наиболее важные механизмы нарушения циркадного ритма, связанные с болезнью Альцгеймера, включают нейродегенерацию нейронов и нервных путей, критически важных для циркадной сигнализации, дисрегуляцию системы инсулина, окислительный стресс, воспаление и патологический гомеостаз $A\beta$ и тау. $A\beta$ —амилоид β .

Специфические изменения сна включают потерю медленного сна (SWS) и быстрого сна. Исследования показывают, что фаза быстрого сна остается незатронутой на ранних стадиях заболевания, но начинает уменьшаться на более поздних стадиях. Медленный сон, который представляет собой третью стадию сна без быстрого сна (NREM) и часто называется глубоким сном, также показал снижение продолжительности у пациентов с БА. Электроэнцефалограммы (ЭЭГ) пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровым контролем и пациентами, страдающими МРП, демонстрируют снижение плотности К-комплексов (КС), которые являются одним из признаков сна NREM. Следует также отметить, что плотность КС находилась в положительной корреляции с оценками Mini Mental State Examination (MMSE), признавая тот факт, что нарушение сна совпадает с тяжестью деменции. Давно известно, что сон выполняет восстановительную функцию в

мозге и связан с сохранением памяти. Медленный сон, в частности, оказался особенно значимым для сохранения памяти. Медленные волны, обнаруженные в ЭЭГ, означают более низкую энергию нейронов, которая более устойчива и благоприятна для синаптической пластичности и консолидации памяти. Известно, что у пожилых людей снижается SWS, что еще больше подчеркивается при болезнью Альцгеймера, что еще больше усугубляет уже существующие проблемы с памятью.

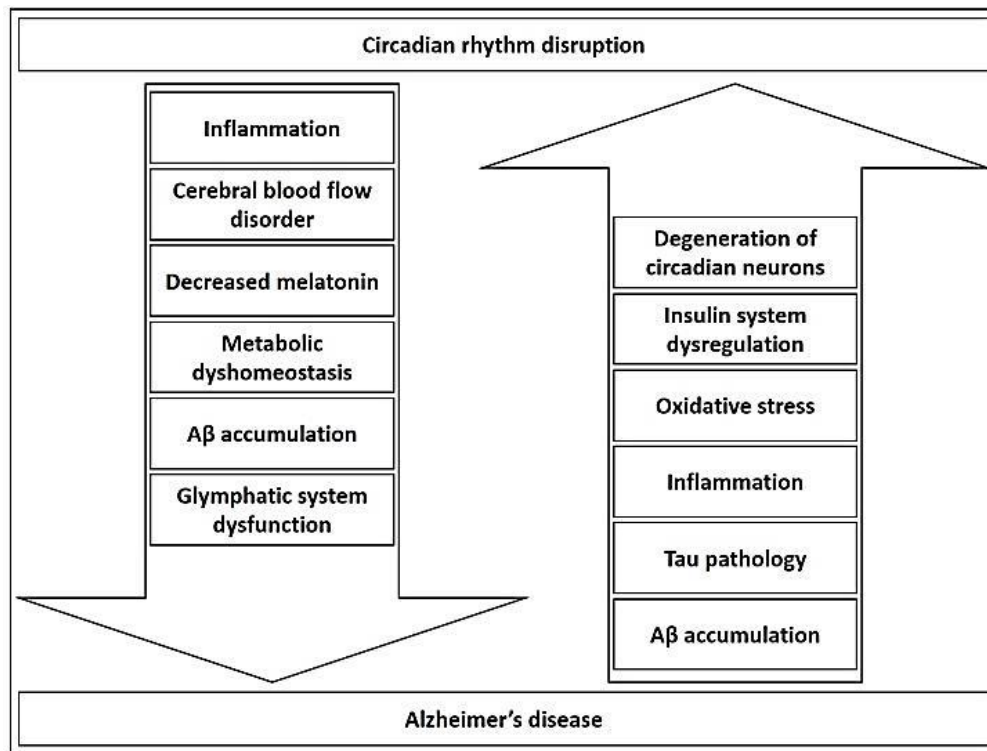


Рисунок 7. Роль Циркадианного ритма в этиопатогенезе болезни Альцгеймера. Двухнаправленные взаимосвязи между этиопатогенезом нарушения циркадианных ритмов (сна) и прогрессированием болезни Альцгеймера [27]

(А) Модификации гистонов: эти модификации включают: ацетилтрансферазы гистонов (HATs), деацетилазы гистонов (HDACs) или метилтрансферазы гистонов [например, триметилирование 4-го остатка лизина гистонического белка (H3K4me3) с участием Polycomb (PRC1 и PRC2), Trithorax (TRx) и COMPASS (сложные белки, связанные с SET1)].

(В) Метилирование ДНК: перенос метильной группы (CH₃) в положение C5 цитозина с образованием 5-метилцитозина. В (А, В): H2B, H3, H4, H2A = основной гистон.

(С) микроРНК (регуляторные РНК) могут влиять на альтернативный сплайсинг и экспрессию белка. Иллюстрация биосинтеза: транскрипция гена miRNA РНК-полимеразой II или III с образованием первичной miRNA (Pri-miRNA), которая затем расщепляется, и некоторые из них могут циркулировать.

Эпигенетические процессы участвуют в дифференцировке клеток и в основных нейробиологических и когнитивных процессах в головном мозге и представляют собой как потенциальный показатель патофизиологических механизмов, так и возможный источник новых биомаркеров (Рисунок 8) [28]. Эпигенетические процессы влияют на экспрессию генов, динамически воздействуя на уплотнение хроматина и, следовательно, на доступность

транскрипционного механизма [28]. В отличие от относительно стабильных последовательностей ДНК (генома), эпигеном изменяется динамическим и иногда обратимым образом под воздействием многих внутренних или внешних факторов окружающей среды. Более того, некоторые изменения, вызванные на ранних стадиях жизни, могут оставаться безмолвными до тех пор, пока их биологическое влияние не будет вызвано позже в жизни.

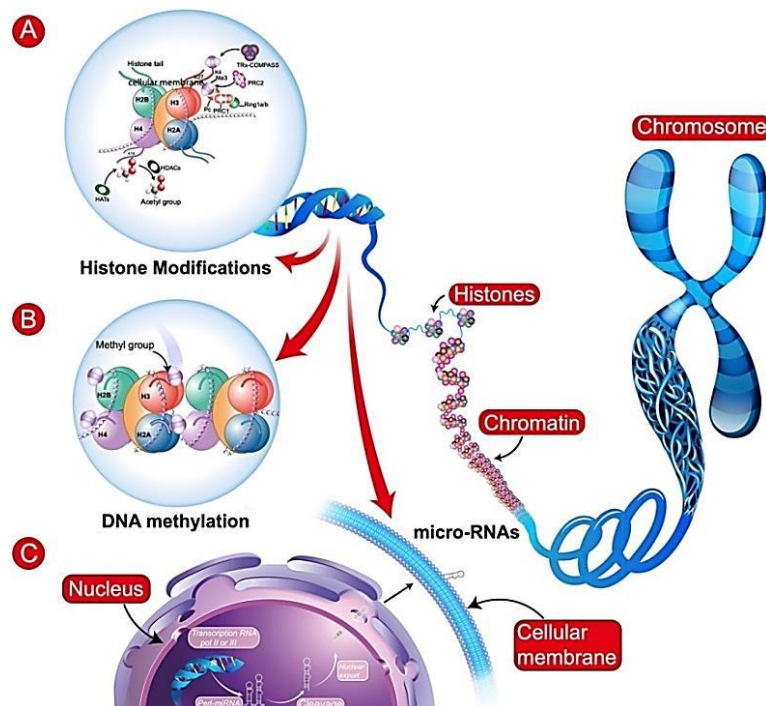


Рисунок 8. Схематическое представление основных эпигенетических механизмов [28]

Сосудистое старение является ключевым процессом, определяющим состояние здоровья пожилого населения. Старение является независимым сердечно-сосудистым фактором риска, связанным с нарушением функции эндотелия, что является очень ранним и важным событием, приводящим к сердечно-сосудистым заболеваниям. Сосудистое старение, ранее считавшееся неизменным и неумолимым фактором риска, теперь рассматривается как целевой процесс для вмешательства с целью достижения более здоровой старости (Рисунок 9) [29].

Дальнейшее знание механизмов [29], лежащих в основе возрастной сосудистой дисфункции, требуется для разработки адекватной терапевтической стратегии для предотвращения или восстановления этого нарушения сосудистой функциональности.

Механизмы, способствующие возрастозависимой эндотелиальной дисфункции, следующие:

- (1) снижение биодоступности оксида азота (NO), вызванное уменьшением синтеза NO и/или усилением поглощения NO вследствие окислительного стресса, приводящего к образованию пероксинитритов (ONOO⁻);
- (2) возможные источники, участвующие в усилении окислительного стресса;
- (3) повышенная активность сосудосуживающих факторов;
- (4) развитие низкосортной провоспалительной среды.

Современное понимание молекулярных и клеточных механизмов, участвующих в сосудистом старении, а также их потенциальных взаимодействий, обеспечивает управлениями факторами, которые могут быть мишенями для конкретных вмешательств,

направленных на предотвращение и задержку сосудистого старения. Путь NO и эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, воспаление, теломераза и сиртуины являются одними из основных механизмов, вероятно, участвующих в процессе старения сосудов, как в здоровых, так и в патологических состояниях.

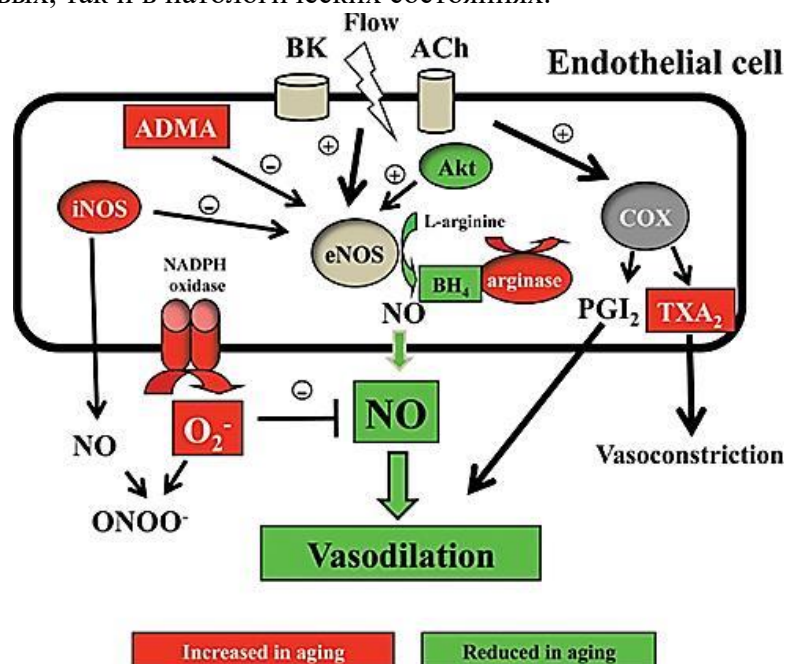


Рисунок 9. Механизмы, участвующие в индуцированном старением нарушении эндотелиальной вазодилатации [29]

Лучшее понимание сложных взаимодействий между ними является важной целью для будущих исследований. Изменения в образе жизни, диетические изменения, потеря веса (при избыточном весе) и особенно аэробные упражнения могут предотвратить или задержать начало эндотелиальной дисфункции. Фармакологические подходы также могут быть важными инструментами для вмешательства на протяжении всего процесса старения, либо предотвращения эндотелиальной дисфункции, либо лечения поздних стадий эндотелиальной дисфункции, либо даже воздействия на структурные изменения, уже очевидные в сосудистой стенке. Хотя нам нужно больше данных у людей о роли теломеразы и сиртуинов в здоровом старении и болезни, оба они могут быть новыми перспективными мишенями в дополнение к уже исследованным механизмам, включая активацию NO-пути или ингибирование ЦОГ, а также вмешательство в прооксидантные и провоспалительные пути.

Стимулы, включая ангиотензин II, соль и хронический стресс, действуют на центральную нервную систему и усиливают симпатический отток. Околожелудочковые органы (CVO), включая субфорникальный орган (SFO), среднее преоптическое возвышение (MPO, оранжевая структура) organum vasculosum lateral terminalis (OVLT, желтая структура) и область postrema (AP) имеют плохо сформированный гематоэнцефалический барьер и реагируют на циркулирующий ангиотензин II и натрий. Эти стимулы увеличивают выработку АФК в ЦВО, которые обеспечивают вход в гипоталамические центры, включая паравентрикулярное ядро (PVN). Микроглиальные клетки активируются в этом процессе и увеличивают вход в центры ствола мозга, включая вентральный латеральный мозг (VLM) и ядро tractus solitarius (NTS). Они увеличивают симпатический отток, что вызывает умеренное повышение артериального давления до уровней, совместимых с предгипертензией.

Симпатическая стимуляция также увеличивает почечную продукцию IL-6 и действует на адренергические рецепторы Т-клеток, изменяя их поляризацию. Повышение давления, прямое действие и ангиотензин II и катехоламины активируют выработку АФК в почках и сосудистой сети, увеличивая выработку хемокинов и экспрессию молекул адгезии. Мы предполагаем, что неоантигены (nAg) образуются из эндогенных белков в почках и сосудистой сети, которые представлены дендритными клетками Т-клеткам. Активированные Т-клетки взаимодействуют с моноцитами/макрофагами, способствуя трансформации макрофагов, и эти лейкоциты накапливаются в почках. IL-6 и TGF β , продуцируемые в этих органах, помогают направлять выработку IL-17 Т-клетками. IL-17 и другие цитокины, продуцируемые этими клетками, способствуют выработке АФК в гладких мышцах сосудов и почках, что приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и, в конечном счете, тяжелой гипертонии.

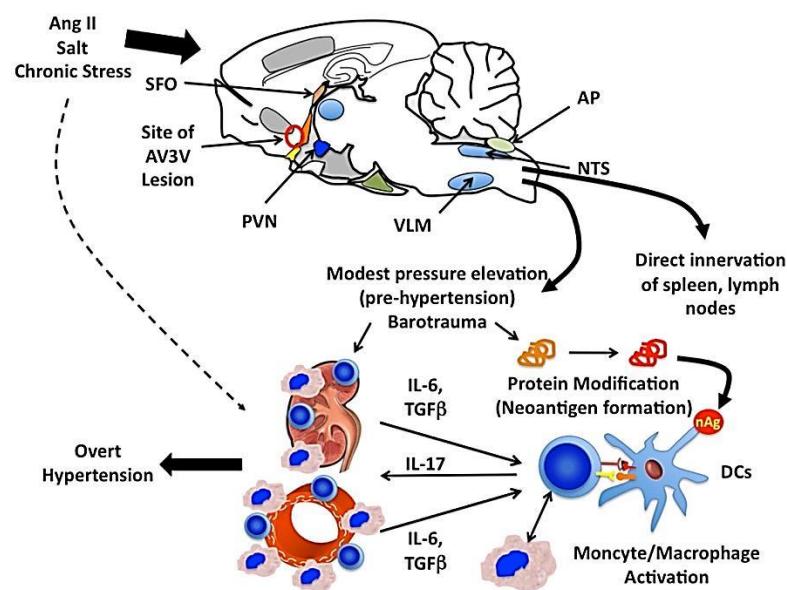


Рисунок 10. Парадигма воспаления и активации иммунных клеток при гипертонии [30]

Исследования показали (Рисунок 10) [30], что центральные сигналы активируют макрофаги и Т-клетки, которые находятся в почках и сосудистой сети и высвобождают цитокины, включая IL-6 и IL-17, которые, в свою очередь, вызывают почечную и сосудистую дисфункцию и приводят к повышению артериального давления.

Увеличение сердечно - сосудистых заболеваний при старении частично является следствием старения эндотелиальных клеток сосудов и связанной с ними сосудистой дисфункции, что является патофизиологическим процессом структурных и функциональных изменений, включая дисрегуляцию сосудистого тонуса, повышенную проницаемость эндотелия, артериальную жесткость, нарушение ангиогенеза и репарации сосудов, а также снижение митохондриального биогенеза механизмов (Рисунок 11) [31]. Дисрегуляция клеточного цикла, окислительный стресс, измененная передача сигналов кальция, гиперурикемиями сосудистое воспаление были вовлечены в развитие и прогрессирование старения эндотелиальных клеток сосудов и сосудистых заболеваний при старении. Ряд аномальных молекулярных путей связан с этими основными патофизиологическими изменениями, включая сиртуин 1, клото, фактор роста фибробластов и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Тем не менее, молекулярные механизмы старения эндотелиальных клеток сосудов и связанные с ними сосудистые нарушения при старении не полностью поняты [31].

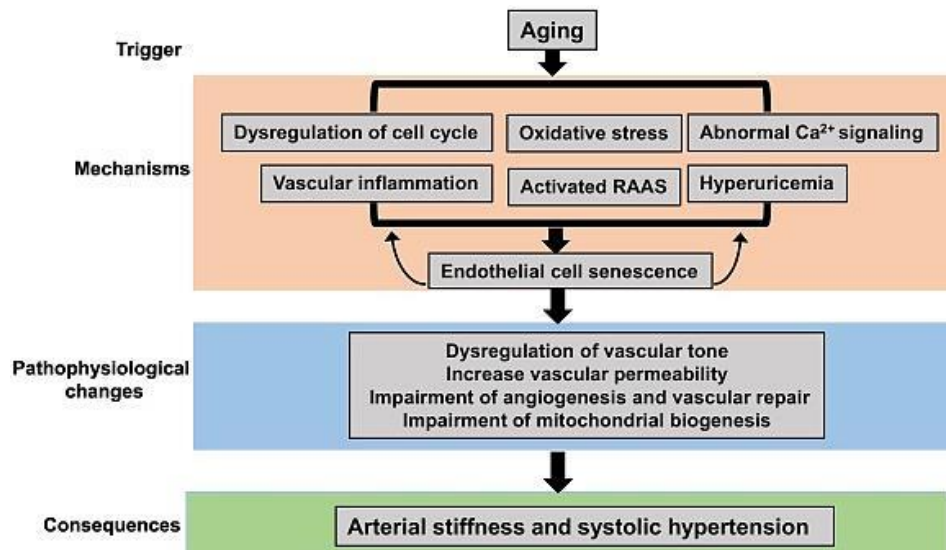


Рисунок 11. Патофизиологические механизмы старения эндотелиальных клеток и сосудистой дисфункции [31]

Дисрегуляция клеточного цикла, окислительный стресс, аномальная передача сигналов Ca^{2+} , воспаление сосудов, активация РААС и гиперурикемия при старении индуцируют старение эндотелиальных клеток, которые характерны для дисрегуляции сосудистого тонуса, повышения проницаемости эндотелия, нарушения ангиогенеза и митохондриального биогенеза, что приводит к артериальной жесткости и систолической гипертензии.

Болезнь Альцгеймера является нейродегенеративным заболеванием и наиболее распространенной формой деменции. Гистопатологически характеризуется наличием двух основных признаков: внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (NFT) и внеклеточных неврíticosких бляшек (NPS), окруженных активированными астроцитами и микроглией. NFT состоят из парных спиральных нитей усеченного тау-белка, который аномально гиперфосфорилирован. Основным компонентом в НП является амилоидно- β пептид ($A\beta$), небольшой фрагмент из 40-42 аминокислот с молекулярной массой 4 кД. Было высказано предположение, что агрегаты амилоида и активация микроглии способны способствовать нейродегенеративному процессу, наблюдаемому у пациентов с БА. Однако роль воспаления при БА спорна, поскольку на ранних стадиях воспаление может играть полезную роль в патологии, поскольку считалось, что активированные микроглия и астроциты могут участвовать в клиренсе $A\beta$. Тем не менее хроническая активация микроглии была связана с увеличением $A\beta$ и, возможно, с фосфорилированием тау. Исследования в мозге AD показали повышенную регуляцию молекул комплемента, провоспалительных цитокинов, реактантов острой фазы и других медиаторов воспаления, которые могут способствовать нейродегенеративному процессу. Клинические испытания и модели на животных с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) показывают, что эти препараты могут снизить риск развития Болезни Альцгеймера и, по-видимому, уменьшить отложение $A\beta$. Наконец, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли лечение противовоспалительными стратегиями уменьшить нейродегенеративный процесс, который поражает этих пациентов (Рисунок 12) [32].

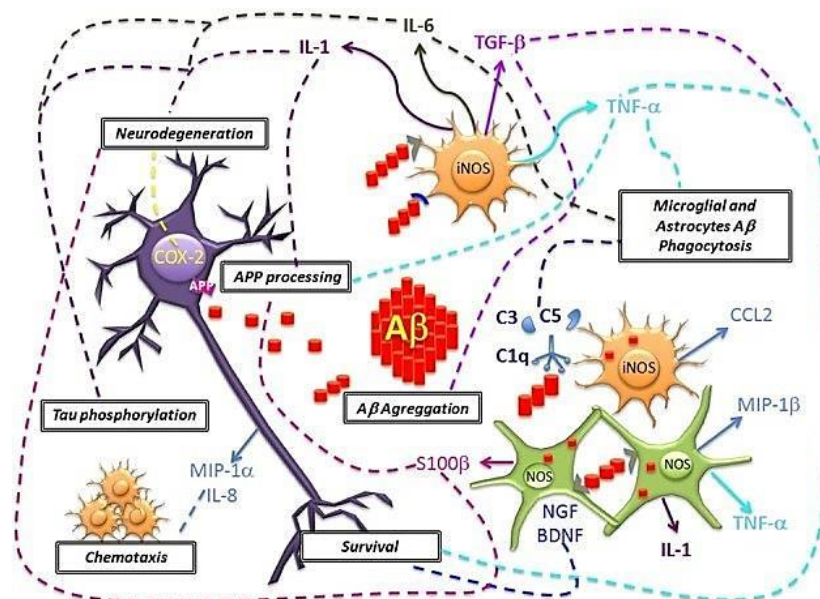


Рисунок 12. Механизмы нейровоспаления [32]

Повреждение нейронов и отложение A β запускает активацию микроглии и астроцитов и генерацию молекулярных медиаторов воспаления. Острая продукция молекул системы комплемента (C1q, C3 и C5), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), хемокинов (CCL2, MIP-1 α , MIP-1 β и IL-8) опосредует клиренс A β . Однако на хронической стадии эти молекулы могут способствовать увеличению экспрессии и изменению обработки APP, отложения A β , фосфорилирования Tau и нейродегенерации. Другой эффект глиальных клеток включает генерацию NO, которая способствует окислительному стрессу. Воспалительное микроокружение способствует выработке ЦОГ-2 в нейронах, что приводит к апоптозу. Глиальные клетки могут опосредовать выживание нейронов путем выработки TGF- β и нейротрофических факторов (BDNF и NGF), но прогрессирование заболевания приводит к неспособности восстановить нейроны (Рисунок 12) [32].

Нейровоспалению уделяется [33] все больше внимания в качестве терапевтической мишени, поскольку все больше доказательств вовлекает нейровоспаление в качестве ключевого фактора раннего начала прогрессирования болезни Альцгеймера. Периферический иммунный ответ стал важным фактором хронического нейровоспаления, связанного с патофизиологией болезни Альцгеймера. В этом контексте система активаторов пламиногена (PAS), также называемая фибринолитической системой сосудистой сети, становится потенциальным фактором патогенеза болезни Альцгеймера. Развивающиеся данные свидетельствуют о том, что PAS играет роль в связывании хронических периферических воспалительных состояний с нейровоспалением в головном мозге. В то время как PAS более известен своими периферическими функциями, компоненты PAS экспрессируются в головном мозге и, как было продемонстрировано, изменяют нейровоспаление и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Здесь мы рассмотрим плазминзависимые и независимые механизмы, с помощью которых PAS модулирует ГЭБ в патогенезе болезни Альцгеймера, и обсудим терапевтические последствия этих наблюдений [33].

Отличительной невропатологической характеристикой болезни Альцгеймера является аномальное накопление внеклеточного белка в головном мозге, в частности внеклеточное

отложение амилоид- β ($A\beta$) пептида, образующегося в результате неправильного расщепления белка-предшественника амилоида (APP), что приводит к образованию мономеров $A\beta$, которые агрегируются в олигомерные фибриллы и бляшки $A\beta$, и интранейронных нейрофибриллярных клубков (NF), состоящих в основном из гиперфосфорилированный тау. Эти протеинопатии связаны с потерей синапсов и последующей потерей нейрональных клеток в энторинальной коре, гиппокампе и лобной коре и в настоящее время биомаркерами, наиболее часто используемыми в исследованиях БА человека, являются бета-амилоид 42, тау и фосфо-тау-белки в спинномозговой жидкости. Совсем недавно сообщалось, что p-tau крови является полезным биомаркером для отличия болезни Альцгеймера от других деменций. Таким образом, широко распространено мнение, что бляшки $A\beta$ и/или аномальное накопление гиперфосфорилированного тау-белка причинно связаны с поведенческими и неврологическими симптомами болезни Альцгеймера. С возрастом увеличивается в $A\beta$ осадения в когнитивно интактных лиц, а также доказательства того, что $A\beta$ налет нагрузки не соответствуют когнитивное снижение при болезни Альцгеймера у пациентов и neurofibrillary связок связано с тяжелыми когнитивными нарушениями, характерный для поздних стадий, побудили к исследованию альтернативных патогенетические механизмы объяснение.

В настоящее время признано [33], что внеклеточное отложение $A\beta$ и гиперфосфорилированного тау вызывает провоспалительные реакции в микроглии и астроцитах. Нейровоспалительный ответ при болезни Альцгеймера был подробно описан в нескольких недавних обзорах, и представляется, что нейровоспаление играет важную роль в раннем прогрессировании болезни Альцгеймера. Многочисленные исследователи показали, что монофибриллы $A\beta$, олигомеры и бляшки активируют экспрессию генов провоспалительных медиаторов в микроглии и астроцитах. В то время как микроглиальный фагоцитоз амилоида может быть нейропротекторным на ранних стадиях болезни Альцгеймера, способствуя $A\beta$ клиренс, активация микроглии на более поздних стадиях может способствовать прогрессированию болезни Альцгеймера. Сетевой интегративный анализ профилирования экспрессии генов всего генома и генотипических данных, полученных из позднего начала болезни Альцгеймера и неизменяемого контрольного мозга, идентифицировал модуль иммунитета/микроглии как молекулярную систему, наиболее сильно связанную с патофизиологией болезни Альцгеймера и, в частности, с поздним началом болезни Альцгеймера. Активации микроглии считается, что продвигать объяснение прогрессии по (1) комплемент-опосредованного фагоцитоза синаптических структур в целях содействия синапс потери; и/или (2) высвобождение оксида азота (NO) и провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , которые действуют как растворимые synaptotoxic факторы и вызывают «A1» нейротоксического астроциты. В поддержку этих предложенных механизмов активация микроглии была связана с увеличением синаптической потери и нейродегенерации при болезни Альцгеймера и фармакологическое ингибирование пролиферации микроглии у мыши APP/PS1 эффективно сдвигало микроглию к противовоспалительному фенотипу, который был связан со снижением синаптической дегенерации и улучшением памяти.

Система активатора плазминогена (PAS) состоит из группы сериновых протеаз, ингибиторов и связывающих белков, которые контролируют активность плазмина сериновой протеазы (Рисунок 13) [33]. Плазмин играет ключевую роль в каскаде фибринолиза, катализируя конечную деградацию фибрина и различных белков внеклеточного матрикса. Плазминоген зимогена (PIG) превращается в активированный плазмин активаторами

плазмина, которые включают активатор плазминогена тканевого типа (tPA) и активатор плазминогена урокиназного типа (uPA). tPA в основном участвует во внутрисосудистом фибринолизе, активируя плазминоген, который связан с полимеризованным фибрином. Напротив, uPA секретируется как профермент, активная форма которого в основном локализована на поверхности клеток, где она связывается с рецептором uPA (uPAR). Конверсия плазминогена tPA и uPA как на периферии, так и в ЦНС жестко регулируется ингибиторами сериновой протеазы (серпинами). Серпины представляют собой суперсемейство белков со сходной структурой. Наиболее актуальными для этого обсуждения являются ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и нейросерпин (NSP). PAI-1 необратимо ингибирует uPA или tPA, претерпевая большое конформационное изменение при связывании uPA или tPA, которое нарушает активный сайт активатора плазмина и PAI-1. Напротив, NSP предпочтительно ингибирует tPA, образуя нестабильный комплекс, который может высвобождать активный tPA. Отражая необходимость строгой регуляции каскада плазминогена, свободные формы активированных активаторов плазмина, PAI-1 и NSP существуют в очень низких концентрациях с периодом полураспада порядка минут.

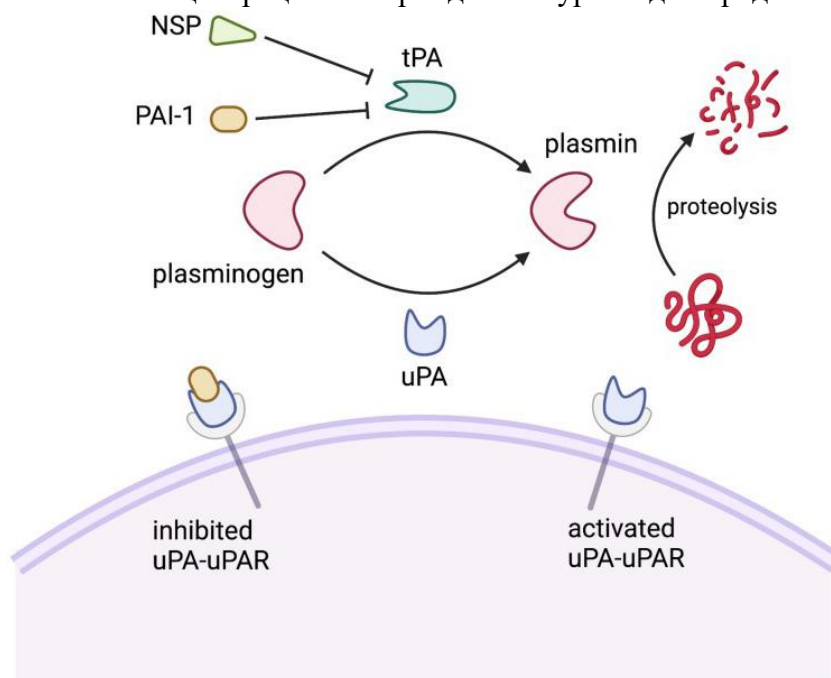


Рисунок 13. Принципиальная схема молекулярных механизмов системы активатора плазминогена [33] PAI-1: активатор плазминогена ингибитор-1; NSP: нейросерпин; uPA: активатор плазминогена урокиназного типа; tPA: активатор плазминогена тканевого типа; PLG: плазминоген; PLM: плазмин

Периферический PAS играет центральную роль в опосредовании фибринолиза, внеклеточной миграции, клеточной сигнализации, клеточной миграции и роста опухоли, что было подробно рассмотрено в других работах. PAS превращает неактивный плазминоген в плазмин, трипсиноподобную сериновую протеазу, через каталитическую активность PA. Плазминоген в основном присутствует в тромбоцитах плазмы и печени. Однако у мышей мРНК плазминогена была обнаружена в надпочечниках, почках, мозге, яичках, сердце, легких, матке, селезенке, тимусе и кишечнике. На периферии PAI-1 служит основным супрессором фибринолитической активности плазмы. В кровотоке PAI-1 существует сам по себе в активной форме или в составе комплекса с tPA или витронектином, гликопротеином,

который может превращать PAI-1 в его активную форму. Повышенные уровни PAI-1 связаны с метаболическим синдромом и повышенным риском атеротромбоза и инсульта.

PAS в ЦНС. В ЦНС плазминоген экспрессируется на низких уровнях нейронами гиппокампа, коры головного мозга, мозжечка, а также нейроэндокринными тканями, но в основном транспортируется в мозг через системный кровоток. Плазминоген был локализован во внеклеточном пространстве, в то время как активаторы плазмина, tPA и uPA, были локализованы не только во внеклеточном пространстве, но и в нейронах и астроцитах. Было показано, что оба активатора плазмина модулируют синаптическую функцию при высвобождении в синаптическую щель. Деполяризация мембран индуцирует быстрое высвобождение tPA из нейронов коры головного мозга, что модулирует нейронную пластичность, обучение, стресс-индуцированную тревогу и пластичность зрительной коры[. Активность tPA и uPA была локализована в четко определенных областях мозга и показано участие во внутриклеточной передаче сигналов, которая не зависит от активации плазминогена. tPA является основным активатором плазмина в ЦНС с PAI-1, регулирующим его активность преимущественно во внеклеточном пространстве. NSP в основном локализуется в нейронах развивающегося мозга с очень низкими уровнями, обнаруженными в зрелой ЦНС, где он преимущественно связывается и ингибирует tPA. Интересно, что мутации NSP связаны с редкой семейной деменцией, характеризующейся телами включения нейронов, которые биохимически состоят из полимеров NSP [33].

Было показано [33], что активность плазмина повышается при аксональном росте и синаптической обрезке, что указывает на роль в развитии и регенерации мозга, которая еще недостаточно изучена. В то время как как tPA, так и uPA могут опосредовать активацию плазминогена в ЦНС, активация плазминогена в первую очередь контролируется жесткой регуляцией между tPA и PAI-1. uPA имеет низкую исходную экспрессию в специфических нейронах и астроцитах в нормальном мозге, но повышается в патологически воспалительных средах, таких как рассеянный склероз и эпилепсия. Эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга способствуют выработке tPA, но tPA также может экспрессироваться глиальными клетками, нейронами и инфильтрирующими лейкоцитами, что предполагает широкий спектр вовлечения tPA в мозг. В то время как tPA в зрелом мозге обнаруживается главным образом в нейронах, его ферментативная активность в основном ограничена гиппокампом, миндалиной и гипоталамусом. Несоответствие между экспрессией мРНК tPA и ее областями ферментативной активности согласуется с ее трафиком и транспортировкой в волокнистые тракты [33].

Активаторы плазмина, tPA и uPA играют важную роль в функции и дисфункции ЦНС, причем некоторые из их функций не зависят от плазминогена. Внеклеточный tPA участвует в моторном обучении мозжечка, ремоделировании в различных неевральных тканях и регенерации нейронов после ишемического повреждения. tPA также участвует в регуляции проницаемости ГЭБ. Нейрональный uPA присутствует в более низких уровнях, чем tPA, участвуя в нейрогенезе в развивающемся мозге[. Его высвобождение в зрелой центральной нервной системе вызывает активацию астроцитов и, как и tPA, uPA способствует аксональному и синаптическому восстановлению после различных форм травмы. Как tPA, так и uPA обнаруживаются в пресинаптических везикулах, которые высвобождаются кальций-зависимыми механизмами [33].

PAS изменяется при болезни Альцгеймера. Играет ли tPA в первую очередь полезную или вредную роль в прогрессировании болезни Альцгеймера? Несколько исследований показали, что активация tPA плазмина ферментативно снижает накопление A β . И наоборот,

было показано, что tPA опосредует эксцитотоксическую нейродегенерацию, активируя плазмин и вызывая последующую деградацию ламинина. Независимо от активации плазмينا tPA вызывает активацию GSK3, гиперфосфорилирование тау, дестабилизацию микротрубочек и нейротоксичность в нейронах гиппокампа грызунов. Было также показано, что он опосредует амилоидиндуцированную активацию микроглии. Основываясь на таких наблюдениях, было высказано предположение, что tPA способствует нейротоксичности, активации микроглии и гиперфосфорилированию тау как части прямого воспалительного пути. PAS модулирует целостность ГЭБ при болезни Альцгеймера [33]. Появляется все больше доказательств, идентифицирующих утечку ГЭБ как ранний признак когнитивной дисфункции, а также доказательств, связывающих дисфункцию ГЭБ с патогенезом болезни Альцгеймера и ее нейровоспалительной патологией. Однако механизмы, лежащие в основе дисфункции ГЭБ при болезни Альцгеймера, в настоящее время недостаточно изучены. ГЭБ является частью нейроваскулярной единицы (НВУ) в головном мозге, которая состоит из эндотелиальных клеток (ЭЦ), муральных клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и перициты, базальной мембраны, клеток глии, включая астроциты и микроглию, и нейронов (Рисунок 14). ЕСс ГЭБ являются отличительной характеристикой NVU из-за их плотных соединений и отсутствия фенестры. Это позволяет ЭЦП регулировать селективный транспорт и метаболизм веществ из крови в мозг и наоборот, тем самым отделяя микроокружение паренхимы мозга от изменений концентраций циркулирующих ионов и метаболитов в системном кровообращении.

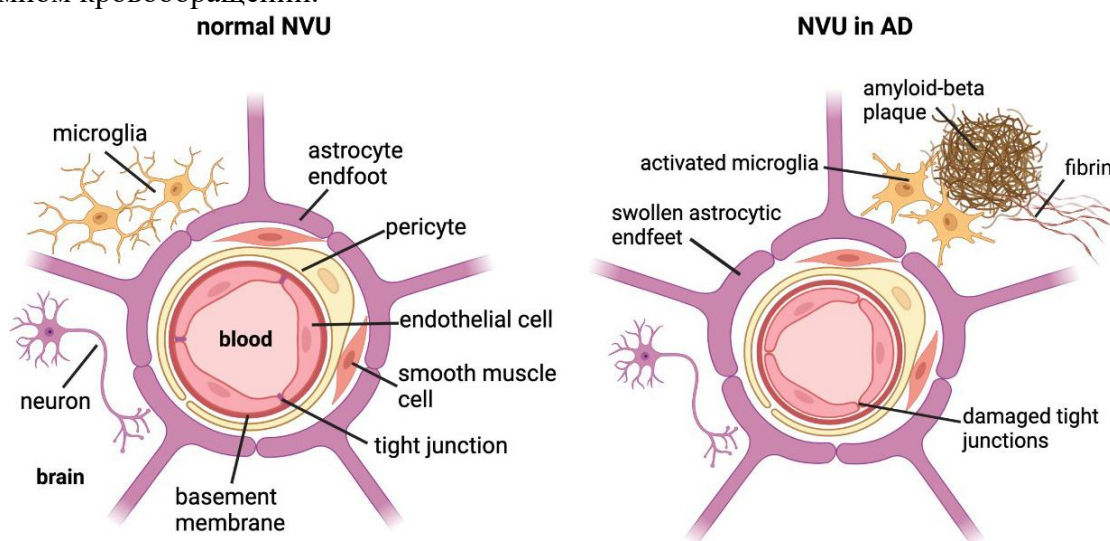


Рисунок 14. Поперечное сечение нейроваскулярной единицы (NVU) в нормальном мозге по сравнению с мозгом при болезни Альцгеймера [33]

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) состоит из эндотелиальных клеток, соединенных плотными соединениями, базальной мембраны, муральных клеток (т.е. перицитов и гладкомышечных клеток сосудов), заключенных астроцитарными конечностями. Нейроны и микроглия тесно связаны с ГЭБ. В мозге при болезни Альцгеймера NVU претерпевает морфологические и структурные изменения вследствие патологии болезни Альцгеймера. Амилоидно-бета-бляшки, сложные с фибрином, приводят к нейровоспалению и нарушению ГЭБ, включая активированную микроглию, опухшие астроцитарные конечности и скомпрометированные плотные соединения [33].

При повреждении ЦНС существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых tPA способен опосредовать изменения проницаемости ГЭБ (Рисунок 14), что, в свою очередь, еще больше усугубляет повреждение ЦНС, способствуя нейровоспалению. Болезнь Альцгеймера связана с дисфункцией ГЭБ у людей и животных моделей. Отложение амилоида активирует глиоз, который может изменять морфологию астроцитарных конечностей, которые являются неотъемлемой частью целостности нейроваскулярного блока. Как описано ранее с САА, отложение амилоида может также повредить эндотелий мозга, что может дополнительно нарушить целостность ГЭБ. Наконец, олигомеры Аβ стимулируют выработку фибрина, который комплексуется с амилоидными бляшками, и было показано, что фибрин увеличивается в паренхиме и сосудистой сети мозга при болезни Альцгеймера. Этот комплекс фибрин-Аβ способствует дальнейшему нейровоспалению и нейродегенерации. tPA конформационно активируется отложением фибрина, но его ферментативная активность ингибируется повышенными уровнями PAI-1, обнаруженными в паренхиме при болезни Альцгеймера. Однако, как показано на рисунке 13, активированный tPA имеет несколько независимых от плазмينا механизмов, с помощью которых он может нарушить целостность ГЭБ [33].

Сообщалось [33], что tPA непосредственно изменяет целостность ГЭБ, вызывая активацию LRP-1 на поверхности астроцитов. LRP-1 является многофункциональным сигнальным рецептором, который функционирует в рецептор-опосредованном эндоцитозе и клеточной передаче сигналов. LRP-1 связывает многие лиганды, включая tPA и амилоид-бета, что тем самым облегчает эндоцитоз Аβ через эндотелиальные клетки ГЭБ. Олигомеры Аβ могут нарушать целостность ГЭБ через активацию матриксных металлопротеиназ (MMPs). Многочисленные исследования также вовлекли tPA в связывание бета-амилоида, тем самым облегчая эндоцитоз Аβ через эндотелиальные клетки ГЭБ.

Периферический tPA изменяет ГЭБ. В дополнение к своим эндогенным эффектам в ЦНС периферический tPA может пересекать интактный ГЭБ, фосфорилировать клаудин-5 и окклюдин, тем самым ослабляя плотные соединения эндотелия и увеличивая проницаемость ГЭБ с помощью плазминнезависимых механизмов. Хроническое высвобождение tPA плазмы может индуцировать гиперфибринолитическое состояние, которое также непосредственно увеличивает проницаемость сосудов ГЭБ. Результирующая активация плазмينا tPA также запускает продукцию брадикинина. Брадикинин является пептидным медиатором, генерируемым из его циркулирующего предшественника, высокомолекулярного кининогена (HMWK), и известен своей способностью индуцировать проницаемость сосудов и вызывать вазодилатацию артерий и вен. Он является провоспалительным медиатором, и его роль в качестве нейромедиатора была идентифицирована в клинических условиях, включая БА. Хотя все еще обсуждается вопрос о том, как PAs запускает генерацию ВК, были предложены два основных пути (Рисунок 15). Прямой механизм, идентифицированный с использованием *in vitro* модель включает tPA-опосредованное превращение плазминогена в плазмин, который затем расщепляет HMWK в ВК. ВК действует через рецептор брадикинина 2 (B2R) на эндотелиальные клетки, вызывая сигнальный каскад, который способствует внутриклеточному высвобождению кальция и понижению регуляции клаудина-5, критического белка, участвующего в поддержании плотных соединений ЕС. Активация B2R может дополнительно индуцировать высвобождение tPA из эндотелиальных клеток, дополнительно усиливая дополнительную генерацию брадикинина. PAs альтернативно может косвенно вызывать образование ВК через плазмин-зависимый путь, где плазмин, активированный tPA, затем преобразует фактор XII (FXII) в фактор XIIa

(FXIIa), который затем преобразует плазменный прекалликреин в плазменный калликреин (PKal). Затем PKal служит для расщепления HMWK, что приводит к образованию BK и активации передачи сигналов B2R (Рисунок 15). Этот косвенный механизм был продемонстрирован *ex vivo* и *in vivo* при первом использовании человеческой плазмы, инкубированной с tPA, что приводило к образованию активного PKal; последний демонстрирует, что внутривенное введение tPA мышам увеличивало активность PKal.

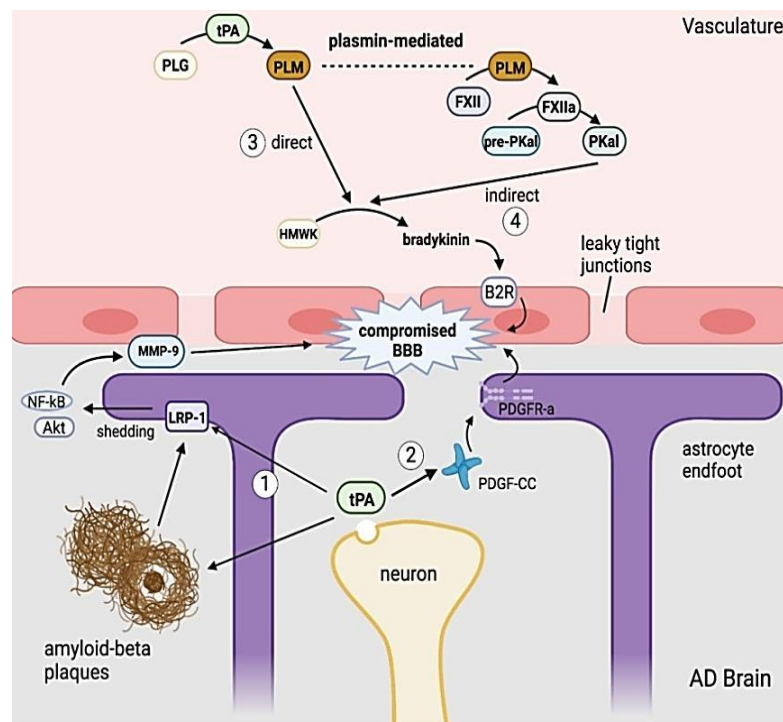


Рисунок 15. Механизмы, с помощью которых tPA может нарушать гематоэнцефалический барьер [33] (1) активатор плазминогена тканевого типа (tPA), высвобождаемый из нейронов, расщепляет липопротеиновый рецептор-связанный белок-1 (LRP-1) для активации сигнального каскада NF-κB, приводящего к выработке MMP-9. tPA и LRP-1 могут связывать бета-амилоид, что облегчает эндоцитоз Aβ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). (2) Нейрональный tPA деградирует тромбоцитарный фактор роста-СС (PDGF-CC) для высвобождения активного лиганда для рецептора PDGF-α (PDGFR-α) на астроцитарных конечностях, заставляя их ретрактировать из эндотелиальных клеток. (3) Плазменный tPA активирует плазмин для непосредственного производства брадикинина, который активирует рецептор брадикинина 2 (B2R) на эндотелиальных клетках. (4) Плазменный tPA расщепляет плазминоген для генерации плазмина, который косвенно регулирует экспрессию брадикинина через плазменный калликреин (PKal).

Было показано [33], что при болезни Альцгеймера вызывает дисфункцию ГЭБ у людей и животных моделей. Отложение амилоида активирует глиоз, который может изменять морфологию астроцитарных конечностей, которые являются неотъемлемой частью целостности нейроваскулярного блока. Как описано ранее с САА, отложение амилоида может повредить эндотелий мозга, что дополнительно может нарушить целостность ГЭБ. Наконец, олигомеры Aβ стимулируют выработку фибрина, который комплексуется с амилоидными бляшками и, как было показано, увеличивается в паренхиме и сосудистой сети мозга БА. Этот комплекс фибрин-Aβ способствует дальнейшему нейровоспалению и нейродегенерации. tPA конформационно активируется отложением фибрина, но его ферментативная активность ингибируется повышенными уровнями PAI-1, обнаруженными в

паренхиме БА. Однако, как показано на рисунке 3, активированный tPA имеет несколько независимых от плазмينا механизмов, с помощью которых он может нарушить целостность ГЭБ.

Недавно стало известно [33], что риск образования тромбов, повышенная смертность и стойкие нейровоспалительные осложнения вирусных инфекций COVID 19 также связаны с уже существующими системными воспалительными нарушениями, которые, как было показано, хронически активируют компоненты PAS. Что касается БА, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что периферические PAS могут модулировать нейровоспалительный ответ с помощью нескольких механизмов. Помимо стимулирования транскрипции воспалительных клеток через ГЭБ, было показано, что компоненты PAS снижают целостность ГЭБ и увеличивают проницаемость ГЭБ, последствия которых независимо связаны с ранней когнитивной дисфункцией, включая прогрессирующие стадии БА, возможно, в связи с сопутствующим сосудистым заболеванием. В целом, средство, с помощью которого PAS модулирует целостность ГЭБ с помощью tPA и плазминзависимых механизмов, является сложным и требует дальнейшей валидации и исследования. Было показано [33], что tPA в ЦНС изменяет проницаемость ГЭБ с помощью LRP-1 и PDGF-CC-зависимых механизмов, в то время как tPA, продуцируемый периферическим воспалением, может пересекать ГЭБ, где он может работать в тандеме с кининовой системой для прямой генерации брадикинина через плазмин или косвенно путем увеличения PKa1. Вероятно, что tPA работает многофакторно и что эти механизмы не являются взаимоисключающими (Рисунок 15). Основываясь на том, что в настоящее время известно, дальнейшие исследования, изучающие роль PAS при болезни Альцгеймера и других деменциях, безусловно, оправданы [33].

Энергетический ландшафт нейрофизиологии мозга

Современная проблема нейробиологии заключается в определении того, как анатомическая структура влияет на сложную функциональную динамику мозга. Как крупномасштабные схемы мозга ограничивают состояния нейронной активности и переходы между этими состояниями? Энтропийная модель динамики мозга, основанная на трактографии белого вещества, показывает, что наиболее вероятные состояния мозга, характеризующиеся минимальной энергией, демонстрируют общие профили активации в разных областях мозга: локальные пространственно — непрерывные наборы областей мозга, напоминающие когнитивные системы, часто активируются совместно. Прогнозируемая скорость активации этих систем сильно коррелирует с наблюдаемой скоростью активации, измеренной в отдельном наборе данных фМРТ в состоянии покоя, что подтверждает полезность модели максимальной энтропии для описания нейрофизиологической динамики. Внутрисистемные и межсистемные энергии четко разделяют когнитивные системы на отдельные категории, что подтверждает существование энергетических и структурных ограничений динамики мозга, предлагая понимание роли, которую когнитивные системы играют в управлении паттернами активации всего мозга [34].

С философской точки зрения предполагаемая делимость и аддитивность состояний мозга предполагает наличие сильных ограничений на паттерны активаций, которые могут быть вызваны окружающей средой человека. Двумя наиболее распространенными типами ограничений, изученными в литературе, являются энергетические ограничения и структурные ограничения. Энергетические ограничения относятся к фундаментальным ограничениям на эволюцию или использование нейронных систем, которые определяют затраты на установление и поддержание функциональных связей между анатомически

распределенными нейронами. В то время как энергетические ограничения существуют на уровне АТФ, они также существуют в большем масштабе и более медленной частоте, где они, как полагают, настраивают крупномасштабные состояния мозга через ландшафт динамических аттракторов.

Исследовано [34] как энергия и анатомия формируют критические ограничения на динамику мозга, они в значительной степени изучались изолированно, затрудняя понимание их коллективного влияния. Предложена новая структура, которая сочетает энергетические и структурные ограничения на динамику состояния мозга в модели свободной энергии, явно основанной на эмпирически измеренной структурной связности. Таким образом, мы используем модель свободной энергии для отображения теоретически предсказанного энергетического ландшафта состояний мозга, выявления локальных минимумов в энергетическом ландшафте и изучения профиля паттернов активации, присутствующих в этих минимумах.

Исследования [34] направлены на рассмотрение трех конкретных гипотез: во-первых, крупномасштабная картина трактов белого вещества в человеческом мозге предсказывает конечное число минимальных энергетических состояний, в которых области мозга, выполняющие общие функции, будут иметь тенденцию к совместной активации. Эта гипотеза основана на интуиции, что области, выполняющие сходные функции, вероятно, будут структурно связаны друг с другом и, следовательно, будут аналогично активированы в структурно предсказанных низкоэнергетических состояниях; во-вторых, в системе режима по умолчанию - учитывая их роль в базовой или внутренней динамике - активируется чаще в состояниях с минимальной энергией, чем в областях первичных сенсомоторных систем; в-третьих, энергия расходуется по-разному при внутрисистемных взаимодействиях *по сравнению* с межсистемными взаимодействиями, основываясь на наблюдении, что когнитивные усилия, по-видимому, предпочтительно влияют на межсистемные взаимодействия (Рисунок 16).

В исследовании [34], используется модель максимальной энтропии, чтобы вывести ландшафт предсказанных (бинарных) паттернов активности — векторов, указывающих области, которые активны, и области, которые не активны, а также энергию каждого паттерна (или состояния). Применяется математическая структура для выявления и изучения локальных минимумов в энергетическом ландшафте: состояний, прогнозируемых для формирования базового репертуара функций мозга. Важно, что этот новый подход отличается от предыдущих применений к данным нейровизуализации предсказанием временных рядов активности по структурным взаимодействиям, а не выводом взаимодействий из временных рядов активности. В более общем плане наш подход предлагает фундаментальное понимание особой роли, которую играют области мозга и более крупные когнитивные системы в распределении энергии для обеспечения когнитивной функции. Результаты демонстрируют важную основу для изучения энергетических ландшафтов при психических заболеваниях и неврологических расстройствах, где переходы состояний мозга, как известно, критически изменяются, но механизмы, приводящие к этим изменениям, остаются далеки от понимания.

Прямые интерфейсы головного мозга человека - это интерфейсы, которые объединяют методы нейровизуализации и нейростимуляции для извлечения и передачи информации между мозгами, позволяя осуществлять прямую связь между системой «мозг-мозг». Прямые интерфейсы «мозг-мозг» извлекает специфический контент из нейронных сигналов мозга «отправителя», оцифровывает его и передает в мозг «получателя». Из соображений этики и

безопасности существующие прямые интерфейсы «мозг-мозг» человека полагаются на неинвазивные технологии, обычно электроэнцефалографию (ЭЭГ), для регистрации нейронной активности и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для доставки информации в мозг.

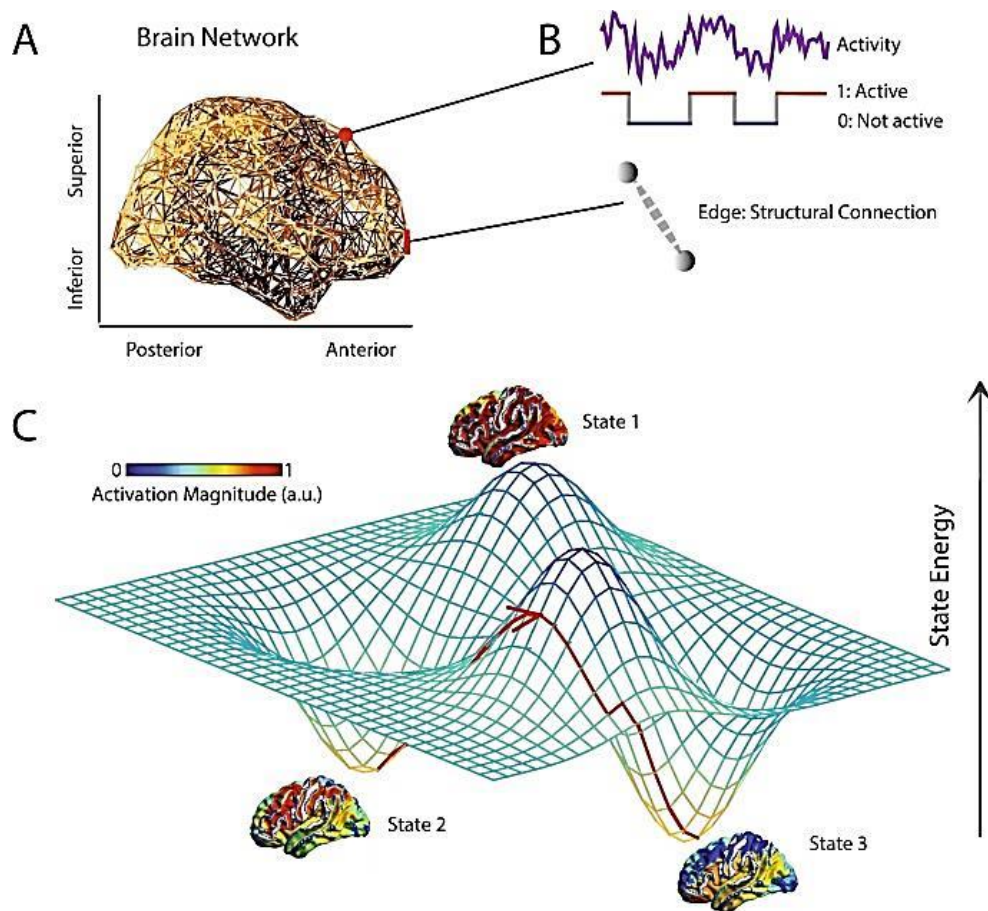


Рисунок 16. Энергетический ландшафт нейрофизиологии мозга [34] А) взвешенная структурная сеть мозга представляет собой число линий белого вещества, соединяющих области мозга. (В) Нейрофизиологическая динамика создает богатые временные ряды непрерывно оцениваемых величин активности, упрощенная модель, в которой каждая область мозга является бинарным объектом, будучи либо активной, либо неактивной. (С) Схема, чтобы обеспечить интуицию относительно природы энергетического ландшафта для более общего случая непрерывно оцениваемых состояний мозга

Многопользовательский интерфейс «мозг-мозг» для прямого взаимодействия между головным мозгом человека (Рисунок 16) [35] спроектирован так, чтобы прямые интерфейсы «мозг-мозг» функционировали для более чем двух человеческих субъектов; его текущая реализация позволяет двум отправителям и одному получателю общаться, но его можно легко масштабировать, чтобы включить большее количество отправителей. Отправители имеют такую же роль в наблюдении за текущим состоянием задачи и передаче своих решений получателю. Получатель имеет роль интеграции этих независимых решений и принятия решения о курсе действий. Конструкция BrainNet включает в себя второй раунд взаимодействия между отправителями и получателем, так что действие получателя в первом раунде может быть воспринято отправителями, давая им второй шанс передать (потенциально корректирующие) решения получателю. Приемник оснащен как ТМС (для приема решений отправителей), так и ЭЭГ (для выполнения действия в задании), что

полностью исключает необходимость использования каких-либо физических движений для передачи информации [35].

BrainNet — является первым многоцелевым неинвазивным прямым интерфейсом мозг-мозг для совместного решения проблем. Интерфейс сочетает в себе ЭЭГ для записи сигналов мозга и ТМС для доставки информации неинвазивно в мозг. Интерфейс позволяет трем человеческим субъектам сотрудничать и решать задачу, используя прямую связь между мозгом и мозгом. Два из трех испытуемых обозначены как «отправители», чьи мозговые сигналы декодируются с помощью анализа данных ЭЭГ в реальном времени. Процесс декодирования извлекает решение каждого отправителя о том, следует ли вращать блок в игре, похожей на Тетрис, прежде чем он будет отброшен, чтобы заполнить линию. Решения отправителей передаются через интернет в мозг третьего субъекта, «получателя», который не может видеть игровой экран. Решения отправителей передаются в мозг получателя посредством магнитной стимуляции затылочной коры. Приемник интегрирует информацию, полученную от двух отправителей, и использует интерфейс ЭЭГ для принятия решения о повороте блока или сохранении его в той же ориентации. Второй раунд игры предоставляет дополнительную возможность отправителям оценить решение получателя и отправить обратную связь в мозг получателя, а получателю исправить возможное неправильное решение, принятое в первом раунде.

Эффективность работы мозговой сети с точки зрения (1) производительности на уровне группы во время игры, (2) истинных/ложноположительных показателей решений субъектов и (3) взаимной информации между субъектами. Изменяя информационную надежность отправителей путем искусственного введения помех в сигнал одного отправителя, исследовали [35], как приемник учится интегрировать шумовые сигналы, чтобы принять правильное решение. Установлено, что как и обычные социальные сети, BrainNet позволяет получателям научиться доверять отправителю, который является более надежным, в данном случае, основываясь исключительно на информации, передаваемой непосредственно в их мозг. Результаты указывают путь к будущим интерфейсам «мозг-мозг», которые позволяют людям совместно решать проблемы, используя «социальную сеть» подключенных *Brains Homo sapiens*.

Архитектура мозговой сети (Рисунок 17) [35]. Два участника («отправитель 1» и «отправитель 2») используют интерфейс мозг-компьютер, основанный на ЭЭГ, чтобы передать информацию о совместной задаче непосредственно в мозг третьего участника («приемник»). Информация от каждого отправителя передается через интернет в мозг получателя через компьютерно-мозговой интерфейс, основанный на ТМС. После обработки двух входных сигналов от отправителей, получатель использует прямые интерфейсы «мозг-мозг» на основе ЭЭГ для выполнения действия в задаче. Отправители видят результат этого действия на своих экранах (одно и то же обновленное состояние игры отображается на обоих экранах, как указано красной стрелкой от экрана одного отправителя к экрану другого). Затем отправители получают еще одну возможность передать в мозг получателя новую информацию, чтобы потенциально исправить неправильный выбор в первом раунде. Пять групп, в каждой из которых было по три человека, успешно использовали мозговую сеть для выполнения совместной задачи со средней точностью 81,25% [35].

Интерфейс «мозг-мозг» включает в себя прямое индуцирование двух различных *Brain Homo sapiens* общаться друг с другом [36]. Система интерфейс «мозг-мозг» первоначально реализованы на *Homo sapiens* (Рисунок 18) [37] с использованием неинвазивных записей и стимуляции мозга. Информация была перенесена из сенсомоторной коры одного участника

(записано через ЭЭГ) в визуальный [37] или моторный [38] кора второго участника (с помощью ТМС).

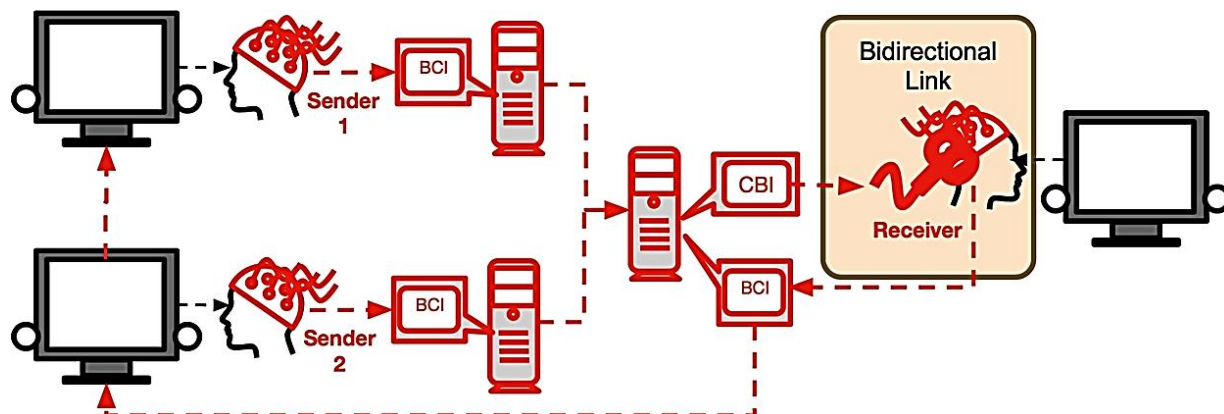


Рисунок 17. BrainNet: многопользовательский интерфейс «мозг-мозг» для прямого взаимодействия между головным мозгом человека [35]

Знания человека оцифровываются с ускорением экспоненциального темпа хранения и обработки информации в облаке. Когнитивные способности Homo Sapiens и невозможность человеческого разума к более быстрой генерации человеческих знаний, требуют безопасной, надежной, стабильной и непрерывной работы системы интерфейса реального времени между человеческим мозгом и системой хранения и обработки данных которые находятся в облаке. Невралнанороботики могут обеспечить технологии в соответствующем масштабе, с подходящим уровнем сложности для надежного взаимодействия человеческого мозга с большой объем данных, которые хранятся и обрабатываются в облаке [39].

Интернет представляет собой децентрализованную глобальную систему, которая служит человечеству для создания, обработки и хранения данных, большая часть которых обрабатывается быстро с расширением облака. Стабильная, безопасная система реального времени может обеспечить взаимодействие облака с человеческим мозгом. Перспективная стратегия создания такой системы, обозначенная как «интерфейс человеческого мозга/облака» («V/CI»), будет основана на технологиях «невралнанороботики» [39].

Субъект-излучатель показан слева, где сенсомоторная кора активность регистрировали с использованием ЭЭГ электродов. Излучатель выполнял двоичную двигательную задачу на основе изображений: изображение ног (битовое значение 0) по сравнению с изображением рук (битовое значение 1). Тема получателя показана справа. Катушка ТМС располагалась по-разному над зрительной корой для 1 и 0 битовых значений и вызывались или не вызывались вспышки света соответственно. Для связи мозга с мозгом использовалась интернет-связь [39].

Будущие технологии неврланнороботики [29] направлены на повышение точности и достоверности диагнозов и возможного лечения ~400 состояний которые влияют на мозг человека. Невралннороботики могут также давать возможность V/CI с контролируемой связью между нейронной активностью и внешним хранением и обработкой данных, через прямой мониторинг нейронов мозга $\sim 86 \times 10^9$ и синапсов $\sim 2 \times 10^{14}$.

После навигации по сосудистой сети человека три вида неврланнороботов (эндоневроботы, глиаботы и синапботы) проходят гематоэнцефалический барьер, входят в паренхиму мозга, попадают в отдельные клетки мозга человека и самоопозиция на начальных сегментах аксонов нейронов (эндоневроботов), в пределах глиальных клеток

(глиаботы), и в близости к синапсам (синаптоботам). Беспроводная передача до $\sim 6 \times 10^{16}$ бит в секунду синаптически обработанную и кодированную электрическую информацию человека-мозга через вспомогательную нанороботическую волоконную оптику (30 см^3) с возможностью обработки до 10^{18} бит/с и обеспечения быстрой передачи данных на облачный суперкомпьютер для мониторинга состояния мозга и заключения (выводов) в реальном времени [39].

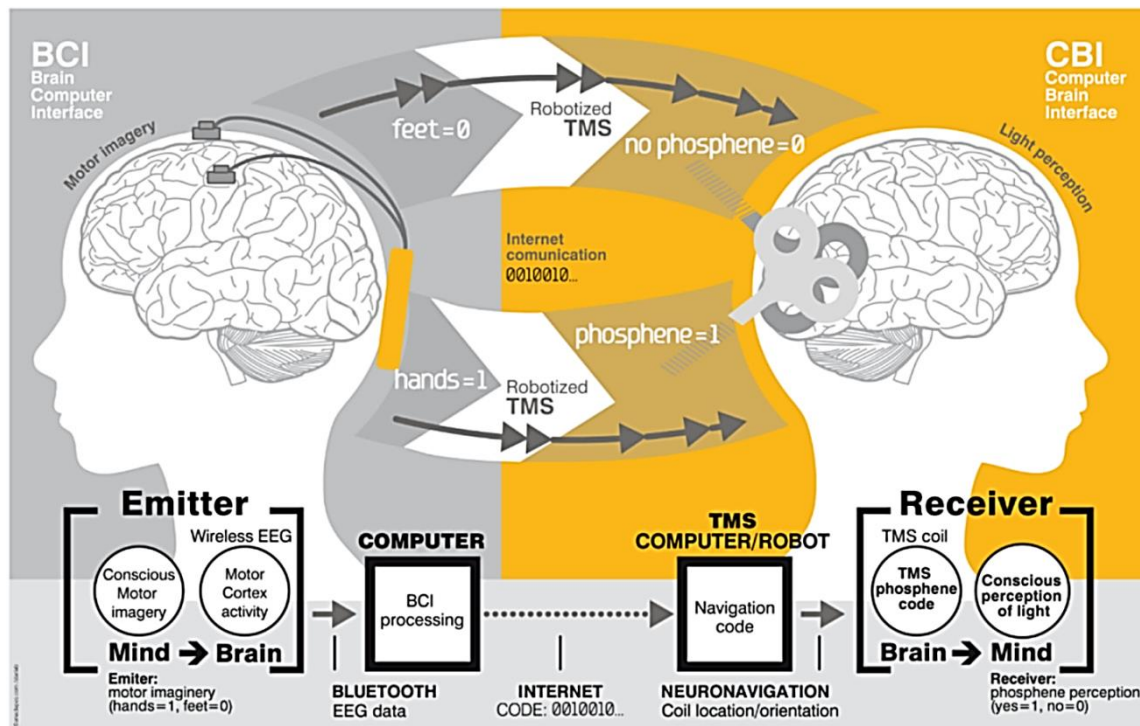


Рисунок 18. Интерфейс «мозг-мозг» для передачи информации между Brain Homo Sapiens [37, 39].

Генетическая и эпигенетическая регуляция старения и долголетия человека

Основные моменты исследования [40]:

- Исследования по всему геному выявили 57 локусов генов в течение жизни.
- Эпигеномные изменения во время старения глубоко влияют на функцию клеток и стрессоустойчивость.
- Нарушение регуляции транскрипционных и хроматиновых сетей имеет решающее значение для старения.
- Нарушение связности хроматина приводит к неправильной экспрессии генов.
- Эпигенетический дрейф к энтопической середине означает «утечку» ранее неактивных генов.

К старости (около 70 лет) люди частично избежали наиболее распространенных причин смерти в среднем возрасте, таких как рак и сердечно-сосудистые заболевания. После 70 лет генетический компонент становится все более важным, влияя в различной степени на большинство распространенных полигенных состояний, которые нарастают со среднего возраста. В очень пожилом возрасте (> 90 лет) специфические гены долголетия выходят из тени и доминируют над влияниями окружающей среды в определении продолжительности

жизни. Недавние данные из Нидерландов показали, что отцовская передача долголетия сильнее, чем материнская передача [40].

Существует также растущий интерес и крупные инвестиции предпринимателей в разработку лекарств, способных благотворно влиять на эпигеном, замедляя и даже обращая вспять старение. Здесь мы рассмотрим современное понимание генетической и эпигенетической основы старения и долголетия с акцентом на людях.

Молекулярно-генетические основы долголетия. Современное изучение генетики долголетия человека началось с исследований генов-кандидатов, основанных на основных физиологических системах и заболеваниях человека. Первое такое исследование было сосредоточено на иммунной системе человека и показало, что несколько полиморфизмов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) были чрезмерно представлены, в то время как другие полиморфизмы были недостаточно представлены у долгоживущих окинавцев (неагенариев и долгожителей) из исследования Okinawa Centenarian по сравнению с более молодыми контролями. Основываясь на этом первоначальном открытии, второе такое исследование использовало тот же дизайн исследования и было сосредоточено на сердечно-сосудистой системе человека. Установлено, что полиморфизмы генов аполипопротеина А, *АПОЕ* и ангиотензинпревращающего фермента *АПФ* различались у французских и немецких долгожителей по сравнению с молодыми людьми. По мере того, как результаты модельных организмов начали расти, и стало очевидно, что существуют эволюционно консервативные биологические пути, влияющие на долголетие, возник подход к путям. Поэтому следующий этап исследований долголетия человека был сосредоточен на молекулярно-генетической основе долголетия путем тестирования полиморфизмов в генах, кодирующих белки, участвующие в путях, обнаруженных в модельных организмах, влияющих на продолжительность жизни. Такие гены играют роль в функции митохондрий, устойчивости к окислительному стрессу, метаболизме, репарации ДНК, контроле клеточного цикла, протеостазе, теломере укорочение и другие функции, которые потенциально могут повлиять на процесс старения. Такие исследования случай-контроль определяют частоту генотипов полиморфизмов потенциальных генов-кандидатов и ищут аллели, обогащенные у долгоживущих индивидуумов. Как это обычно бывает при генетических исследованиях сложных полигенных состояний, многие из первоначальных ассоциаций-кандидатов не смогли воспроизвести в других популяциях или расовых группах. Часть проблемы заключается в том, что большое количество генетических вариантов с небольшими и умеренными эффектами способствуют фенотипу долголетия. В настоящее время база данных GenAge содержит более 300 генов, связанных со старением человека, а база данных LongevityMap исследований генетической ассоциации человека содержит более 500 записей. Таким образом, проверка истинного варианта кандидата потребует огромной статистической мощности и, таким образом, очень большие когорты долгоживущих людей, что представляет собой проблему, учитывая редкость распространенности населения среди чрезвычайно старых людей. Тем не менее, перспективы улучшатся, поскольку число долгожителей вырастет с нынешних 0,5 миллиона во всем мире до ~3,5 миллиона к 2050 году. Помимо аддитивных генетических эффектов, следует отметить, что нелинейные эпистатические взаимодействия между вариантами, антагонистической плейотропией и взаимодействиями окружающей среды могут привести к путанице в попытках воспроизвести находку.

Существует два наиболее известных генов-кандидатов на долголетие, которые были последовательно воспроизведены в нескольких исследованиях, общегеномные ассоциативные исследования (GWAS), которые имеют то преимущество, что просто ищут

локусы, показывающие возможную связь или ассоциацию с долголетием-тогда требуется дальнейшая работа, чтобы определить, какой ген(гены) и вариант(варианты) в каждом локусе ответственны (Рисунок 19) [40].

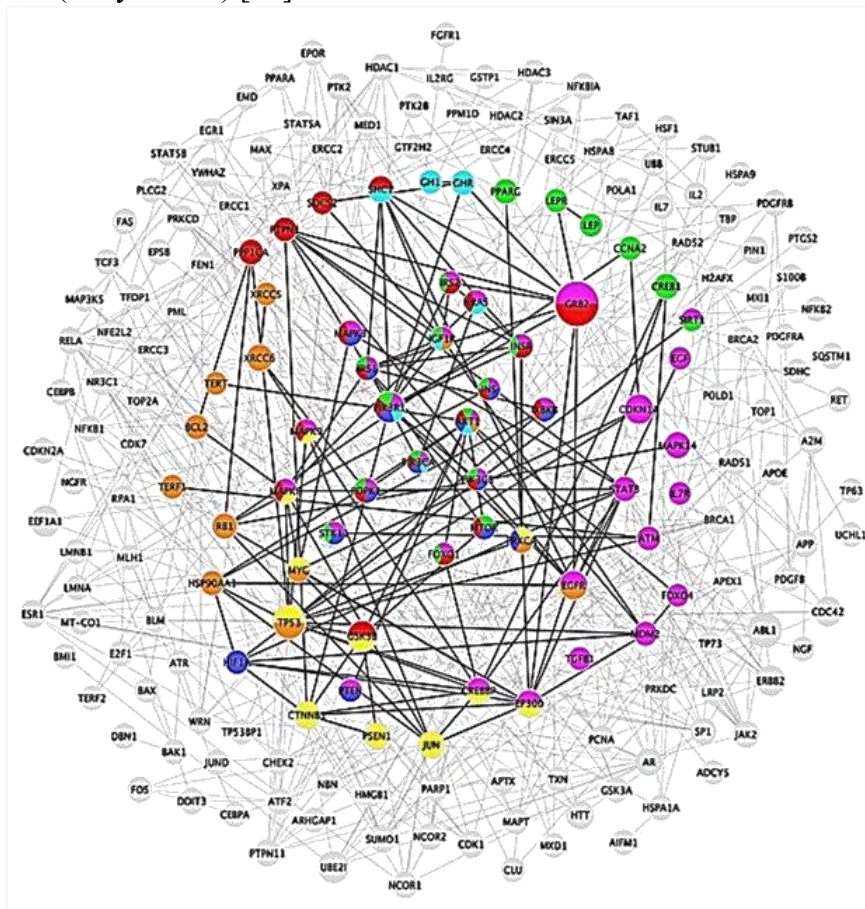


Рисунок 19. Подсеть старения состоит из 192 генов старения и 561 прямого взаимодействия между ними [40]

Размеры узлов пропорциональны их степеням взаимодействия во всей сети взаимодействия белок-белок. Выделены гены старения, участвующие в связанных со старением путях и взаимодействиях между ними. Болезнь Альцгеймера - хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся снижением памяти и когнитивной дисфункцией [41]. Хотя первичные причины болезни Альцгеймера не ясны, широко признано, что накопление бета-амилоида ($A\beta$) и последовательное гиперфосфорилирование тау, синаптическая потеря, окислительный стресс и гибель нейронов могут играть жизненно важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера.

В последнее время широко распространено предположение, что внеклеточные везикулы (ЭВ), которые высвобождаются практически из всех типов клеток, являются медиатором в регуляции патогенеза болезни Альцгеймера. Клинические доказательства диагностической эффективности EV-ассоциированных биомаркеров, особенно экзосомных биомаркеров в крови, биологическая функция ЭВ в центральной нервной системе, роль ЭВ в патогенезе болезни Альцгеймера. Роль ЭВ, связанных с системами аутофагии и лизосомальной деградации, в протеинопатии болезни Альцгеймера и в распространении заболевания, биохимические биомаркеры болезни Альцгеймера в EV, включая белки и микроРНК. Накопленные данные дают надежду на то, что применение ЭВ будет полезно для

ранней диагностики и выявления новых терапевтических мишеней для болезни Альцгеймера [41].

Нейроны высвобождают внеклеточные везикулы (ЭВ, EV), содержащие мономеры и олигомеры A β (α A β) и микроРНК (Рисунок 20). Микроглия принимает A β -ассоциированные EV, а затем деградирует A β с помощью лизосомальной системы. Связанный с экзосомой A β может продуцировать нейротоксические амилоидные бляшки (AP) вне клеток, когда опосредованный микроглией клиренс не работает должным образом. С другой стороны, ЭВ попадают в соседние нейроны путем опосредованного клатрином эндоцитоза или пиноцитоза. Затем микроРНК стимулируют A β -генерирующий путь, нацеливаясь на мРНК, которые прямо или косвенно участвуют в обработке белка-предшественника амилоида (APP). И наоборот, гиперфосфорилированный тау (p-tau) переносится из микроглии в нейроны через EV. В целом, ЭВ могут выступать в качестве основного пути распространения белковых агрегатов между клетками центральной нервной системы. MVB, мультивезикулярное тело; NFT, нейрофибрилярный клубок (Рисунок 20).

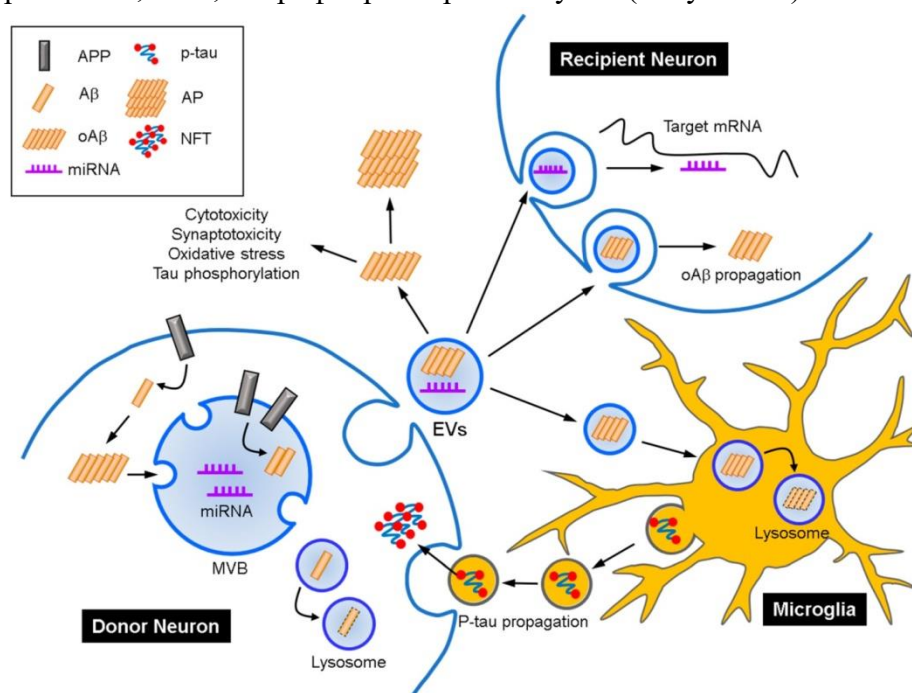


Рисунок 20. Потенциальная патологическая роль внеклеточных везикул при болезни Альцгеймера [41]

Установлены [42] междисциплинарные защитные механизмы аллостатической дисрегуляции в работе «когнитивного и висцерального мозга» Homo Sapiens, его нейроэндокринные и нейроиммунологические нейросетевые взаимосвязи, а также эпигенетическое воздействие (перепрограммирование). Показана роль висцерального мозга в гормональной стимуляции организма. Лимбическая система обладает уникальным набором эффекторных структур. В них входят управление моторикой внутренних органов, двигательная активность для выражения эмоций и гормональная стимуляция организма (Рисунок 21). Чем ниже уровень развития неокортекса (коры больших полушарий), тем больше поведение животного зависит от лимбической системы.

Связь хронического дистресса/депрессии и снижения синтеза факторов роста опосредуется, повышением при стрессе уровня основного стресс-гормона кортизола, запускающим целый каскад нейрогуморальных изменений, что в итоге приводит к

нарушениям в системе факторов роста центральной нервной системы. В развитии метаболических и нейроэндокринных нарушений принимают участие также противовоспалительные цитокины (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухолей и пр.), повышение секреции которых снижает нейротрофическую поддержку клеток и способствует их апоптозу. При стрессовой реакции происходит усиление глутаматной нейротрансмиссии (избыточный выброс глутамата и возбуждающих нейропептидов), что приводит к преждевременному апоптозу нейронов. Важную роль играет и генетическая предрасположенность («стресс-уязвимость») [42].

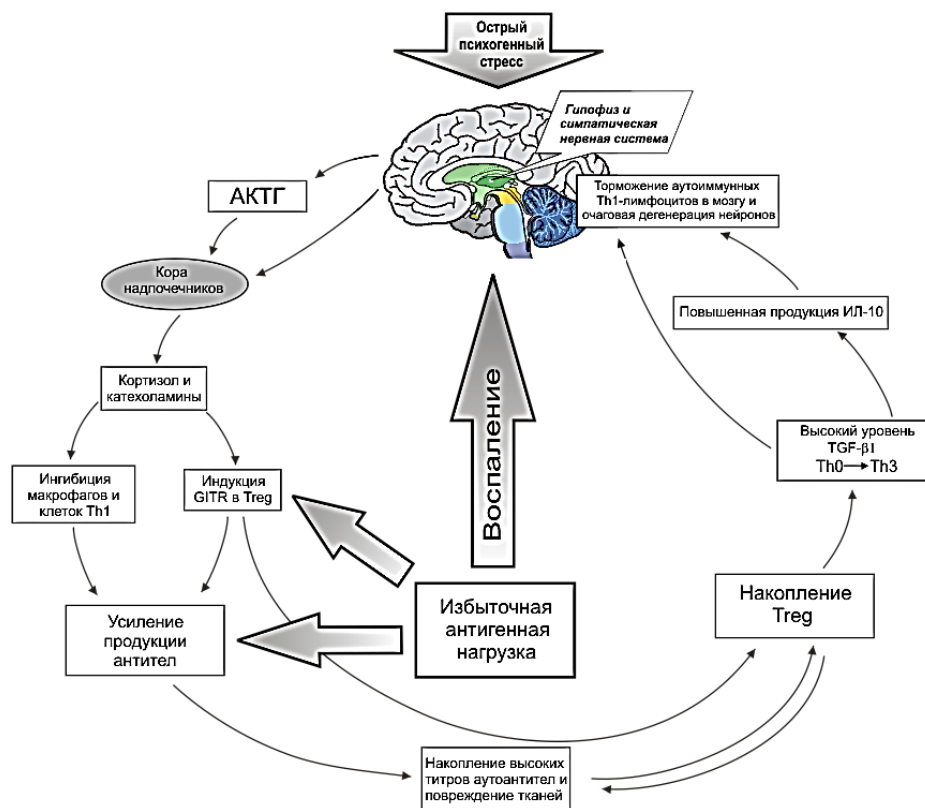


Рисунок 21. Образование порочного круга при гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

Мобилизация гормонов стресса и супрессорная активность регуляторных Т-клеток (Treg) — хорошо сбалансированы и в норме обеспечивают оптимальное равновесие между про- и противовоспалительными механизмами. В ряде случаев гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси может стать причиной ее последующего истощения, что в конечном итоге приводит к накоплению Treg, остающихся единственным инструментом, с помощью которого организм способен ограничивать реакцию воспаления. Избыточное накопление этих клеток можно рассматривать как своеобразную компенсаторную реакцию на истощение гормональных механизмов защиты [42].

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

так и на периферии. Адаптивная реакция каждого индивида на стресс определяется множеством генетических, экологических и развивающих факторов [43].

Синхронизированная световая терапия обеспечивает улучшение когнитивных функций механистически за счет восстановления основных часов, что помогает защитить от окислительного стресса и воспаления (Рисунок 22).

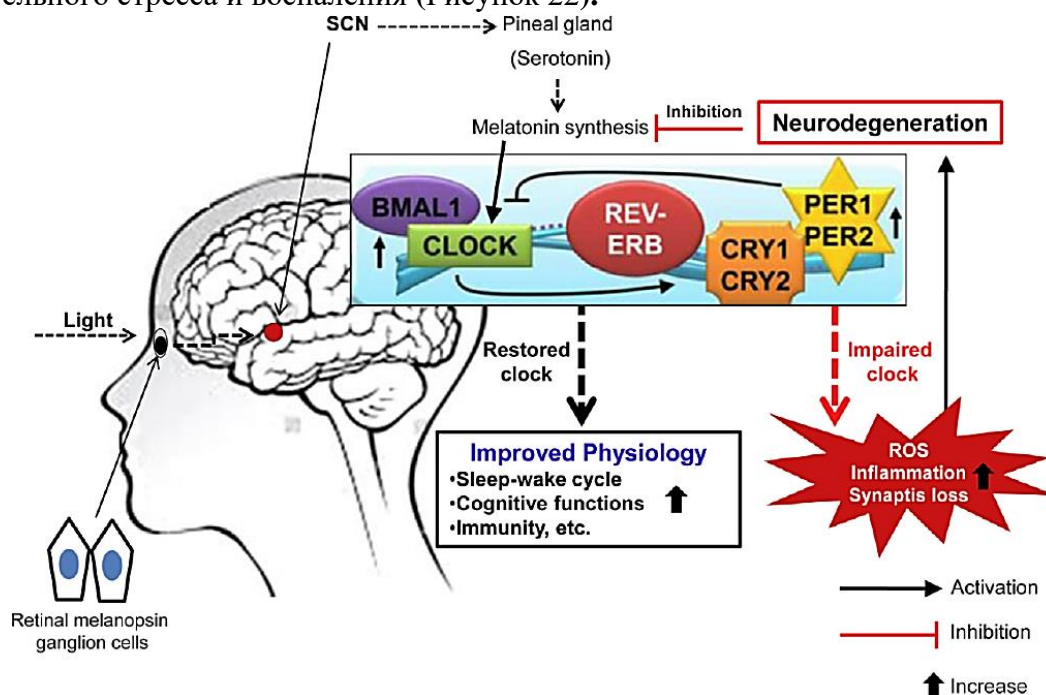


Рисунок 22. Влияние биологических часов на нейродегенерацию [44]

Стратегии, направленные на нормализацию биологических часов, могут обеспечить новые терапевтические вмешательства. Биологические часы могут быть новой терапевтической мишенью и регуляторами главных часов (например: свет, мелатонин, паттерн приема пищи) могут быть использованы в будущем для лечения неврологических расстройств. Однако до сих пор нет достаточных доказательств, позволяющих сделать вывод о преимуществах световой терапии на длительные когнитивные или моторные функции [44].

Нарушение биологических часов влияет на нейродегенерацию и потенциальное влияние синхронизированной светотерапии на восстановление биологических часов у пациентов с нейродегенеративными нарушениями. Нарушение часов способствует окислительному стрессу, воспалению и потере синаптического гомеостаза, что, следовательно, способствует нейродегенерации. Часы могут быть восстановлены внешними сигналами, такими как синхронизированная экспозиция света. Ретинальные клетки меланопсинового ганглия воспринимают световой сигнал через глаза и регулируют выработку мелатонина в супрахиазматическом ядре (SCN). Мелатонин запускает цикл активации и репрессии главных тактовых генов (Clock, Bmal1 и Rev-Erb, Per1, Per2, Cry1 и Cry2), тем самым направляя клеточные функции и физиологические выходы (Рисунок 22).

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}), гидроксил (HO^{\bullet}), пероксил (RO^{-2}), гидропероксил (HO^{-2}) и алкоксильные радикалы (RO^{\bullet}). 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_2O_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 23), 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 (Рисунок 23) [45].

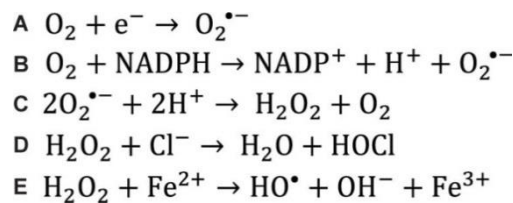


Рисунок 23. Химические реакции, которые генерируют активные формы кислорода [45]. (А) Супероксид образуется в митохондриях, когда электроны вытекают из цепи переноса электронов и уменьшают синглетный кислород. (В) Супероксид также может генерироваться в клетке, когда ферменты катализируют перенос электрона 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

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 (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 (NO_2^\bullet), нитратный радикал (NO_3^\bullet)], так и нерадикальные формы [пероксинитрит, азотистая кислота (HNO_2), нитрит (NO_2^-), нитрозильный катион (NO^+), нитроксильный анион (NO^-), пероксинитровая кислота (ONOOH), триоксид динитрогена (N_2O_3)]. Также подобно АФК, РНС может вызывать клеточное повреждение, называемое нитрозативным повреждением, но также играть функциональную роль в клеточной передаче сигналов и защите патогенов [45].

Новое внедрение инноваций

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 [46].

Усовершенствован способ определения плотности биоткани в патологическом очаге с помощью ПЭТ [47], содержащего устройство, измеряющее разность частот γ -квантов, одновременно поступающих на детекторы γ -излучения, отличающийся тем, что измеряется максимальная разность частот γ -квантов, одновременно поступающих на детекторы γ -излучения и по этой разности частот на основе эффекта Доплера находится скорость позитрона и пропорциональная ей плотность биоткани в патологическом очаге. Учитывая, что скорость позитрона пропорциональна плотности ткани, через которую он движется $\rho \sim V$, получаем необходимую информацию о плотности ткани в патологическом очаге [47, 48].

Высококочувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений различной этиологии является определение содержания в ликворе Аβ-42 амилоидного белка и тау-протеина. Для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями амнестического типа характерно уменьшение содержания β-амилоида в ликворе уже на самых ранних стадиях болезни. Полученные значения биомаркеров позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы когнитивных нарушений [47, 48].

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 [49].

Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [49]. 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 [50-52].

Исследовано [52], что в продукте функционального, диетического и профилактического питания для больных с хронической ишемией головного мозга, представляющем собой заливаемую при употреблении жидкостью смесь, изготовленную из экологического цельнозернового натурального сырья, произведенного в РФ и не содержащего генно-модифицированных организмов, содержащего высушенное зерно твердой пшеницы, термообработанное методом взрыва, арбузные семена, семена льна, расторопшу, дополнительно введены высушенные зерна ржи, термообработанные методом взрыва, растолченные частицы чечевицы, грецких и кедровых орехов, соя (в виде окары), пчелиная перга, порошок топинамбура, спирулины, ламинарии, женьшеня и каменного масла.

Компоненты находятся в следующем соотношении, г/100 г готового сухого продукта: 1) зерно твердой пшеницы 19,5–20,5; 2) зерно ржи 19,5–20,5; 3) соя 19,5–20,5; 4) чечевица 10,5–11,0; 5) семена льна 5,0–5,5; 6) расторопша 5,0–5,5; 7) порошок топинамбура 2,5–2,75; 8) арбузные семена 2,5–2,75; 9) грецкие орехи 2,5–2,75; 10) кедровые орехи 2,5–2,75; 11) перга пчелиная 2,5–2,75; 12) порошок спирулины 2,5–2,75; 13) порошок ламинарии 2,5–2,75; 14) порошок женьшеня 0,5–0,75; 15) порошок каменного масла 0,5–0,75.

Указанный продукт сбалансирован по содержанию микро- и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых организму человека для сохранения интеллектуальных, творческих, производственных способностей и повышения качества жизни, а также для профилактики хронической ишемии головного мозга, с помощью

систематического употребления диетического, профилактического и функционального питания заявленного состава [52].

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

В настоящем изобретении используются способ получения функционального продукта питания с использованием инновационных технологий (патент РФ RU 2423873 С1 «Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления», приоритет от 05.04.2010) [50].

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.

Внедрение изобретений Н. П. Романчук [50–52] направлено на достижение технического результата, заключающегося в повышении диетического, функционального и профилактического воздействия ФПП на организм человека при хронической ишемии головного мозга за счет введения в рацион питания ФПП, сбалансированных по содержанию необходимых макро- и микронутриентов, витаминов и минералов, клетчатки, необходимых для диетического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга человека, а также для профилактической ревитализации вазоактивной, нейрометаболической и нейропротективной функции головного мозга человека. Нейровизуализация в нейрофармакологии позволяет сформировать доказательную фармакологию, умения грамотного подбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств по их фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, взаимодействию лекарственных средств; 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 [53].

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 [54]. 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 [54]. 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 [54].

В исследовании [55] 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 [55], 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 [55].

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 [56].

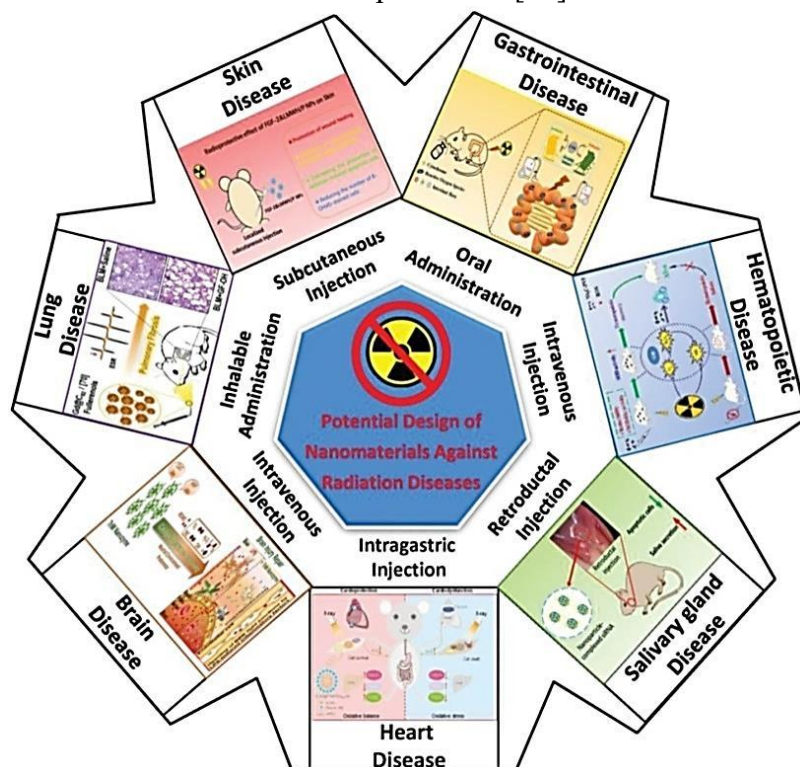


Рисунок 24. Рациональное проектирование наноматериалов для профилактики и лечения различных радиационно-индуцированных заболеваний [55]

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 [56]. Флавоноиды показали многообещающие результаты для радиопротекции и могут вводиться в более высоких дозах с меньшей токсичностью [57]. 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 [57].

Ядерная медицина и молекулярная визуализация являются универсальными специальностями, оказывающими значительное влияние как на диагностику, так и на терапию. Их успех и будущее зависят от дальнейших инноваций в области радиофармпрепаратов, аппаратного оборудования, принятия и утверждения регулирующих органов. Ожидается разработка и успех новых радиофармпрепаратов. Локальная маркировка с использованием генераторов положительно повлияет на клиническую практику в

отделениях ядерной медицины. Технологии ПЭТ и ОФЭКТ быстро развиваются, внедряются в гибридные устройства, а присоединение МРТ делает эту область еще более универсальной. Мультимодальная визуализация будет продолжать расширять использование ПЭТ в ближайшие годы. Эволюция ПЭТ-систем значительно улучшится с точки зрения чувствительности и пространственного/временного разрешения с непрерывным совершенствованием скантеров и электроники. Кроме того, сканеры всего тела, двойные зонды и оптическая визуализация могут принести значительные преимущества для точности диагностики, радиационного облучения и экономической эффективности, что в конечном итоге приведет к высоко персонализированной визуализации и последующему лечению [58].

Циркадианный стресс и психические заболевания - являются дальнейшими перспективными исследованиями.

Циркадианный стресс вызывает нарушение сна и нейропсихиатрические расстройства с предполагаемой высокой распространенностью циркадной дисрегуляции. Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, показали, что в нашем организме развился набор механизмов, называемых циркадными часами, которые внутренне управляют ритмами почти в каждой клетке. На деятельность циркадных часов влияют различные сигналы в клетках. Нарушение нормальных суточных циркадных ритмов связано с большей подверженностью расстройствам настроения, таким как тяжелая депрессия и биполярное расстройство в течение всей жизни. Эти нарушения внутренних часов организма, характеризующиеся повышенной активностью в периоды отдыха и / или бездействия в течение дня, а также связаны с нестабильностью настроения, более субъективным одиночеством, более низким уровнем счастья и удовлетворенности здоровьем, а также ухудшением когнитивных функций.

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

Хронический стресс и циркадианное рассогласование запускают каскад сбоев в функционировании нейрофизиологических, нейроэндокринных и психонейроиммунных механизмов. Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт Brain Homo Sapiens, который необходим, для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности. Циркадианный стресс оказывает патологическое влияние на человека, во все его возрастные периоды жизнедеятельности. Внедрение биокомпьютерных наноплатформ и модулей, состоящие из небольших молекул, полимеров, нуклеиновых кислот или белков/пептидов, наноплатформы запрограммированы на обнаружение и обработку внешних стимулов, таких как магнитные поля или свет, или внутренних стимулов, таких как нуклеиновые кислоты, ферменты или рН, с помощью трех различных механизмов: сборка системы, разборка системы или преобразование системы. Современные биокомпьютерные наноплатформы неопределимы для множества применений, включая медицинскую диагностику, биомедицинскую визуализацию, мониторинг окружающей среды и доставку терапевтических препаратов к целевым клеточным популяциям [59].

Основой лечения всегда является постановка правильного диагноза, поэтому многие медицинские исследования посвящены разработке новых технологий, направленных на мониторинг физического состояния человека. Здесь на помощь может прийти искусственный интеллект, имеющий в своем арсенале доступ к широкой базе историй болезней и другой

упорядоченной информации. С помощью машинной обработки алгоритмов он определит задачу, просканирует нужную литературу, сопоставит множество факторов, проведет аналогии и предложит план лечения. Более того, он обеспечит индивидуализированный подход, так как примет во внимание сведения о генетических особенностях больного [60].

Современная нейрогенетика и искусственный интеллект, совершенствование новых генетических и эпигенетических исследований (прогнозов), управление многофункциональным сном и сновидениями, сохранение циркадианного, гормонального и иммунного гомеостаза, позволит в межведомственном и мультидисциплинарном взаимодействии в системе долговременного ухода (сопровождения) увеличить среднюю продолжительность в регионе и достичь всех целевых показателей активного, здорового и когнитивного долголетия человека [61].

Многие биохимические процессы в гиппокампе, такие как синтез белков и нейромедиаторов, синаптическая возбудимость и высвобождение нейрогормонов, демонстрируют циркадные колебания. Циркадная регуляция локальных биохимических процессов в гиппокампе, вероятно, является механизмом, посредством которого циркадная система накладывает временную регуляцию на различные биологические функции. Разработка лекарственных препаратов, способных к нормализации патологически измененных биологических ритмов — перспективное направление фармакологии XXI века [62].

Гормоны, имея свои уникальные ритмы секреции, оказывают системное влияние на все органы и системы организма человека. Комбинирование математического моделирования и экспериментальных подходов показало, что эти ритмы являются результатом регуляторных процессов, происходящих на многих уровнях организма и требуют постоянного динамического уравнивания, особенно в ответ на раздражители. В исследовании показано, как такой гибридный подход был успешно применен для раскрытия сложных механизмов регуляции углеводного обмена (метаболической оси), гипоталамогипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей. Кроме того, показаны перспективы дальнейшего развития данного направления [63].

Глобальный доступ к медицинской визуализации и ядерной медицине, позволил разработке и внедрению радиопротекторной фармацевтики и диетологии [63]. 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 [64].

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

Практически ничего нельзя сделать, чтобы благоприятно изменить наш геном, существует большой интерес к пониманию факторов, таких как пищевые компоненты, которые способны модифицировать наш эпигеном, чтобы установить «здоровый» транскриптом. Новый нейрогенез и нейропластичность зависят от достаточного функционального и энергетического питания мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов. Циркадные изменения при болезни Альцгеймера связаны с нарушением сна и включают фрагментацию ночного сна, повышенное

бодрствование и снижение уровня дневной активности при дневной дремоте. Специфические изменения сна включают потерю медленного сна и быстрого сна. Положительная корреляция с оценками Mini Mental State Examination (MMSE) свидетельствует, что нарушение сна совпадает с тяжестью деменции. Сон выполняет восстановительную функцию в мозге и связан с сохранением памяти. Медленный сон — особенно значим для сохранения памяти. Медленные волны, обнаруженные в ЭЭГ, имеют более низкую энергию нейронов, которая более устойчива и благоприятна для синаптической пластичности и консолидации памяти. Роль системы активатора плазминогена в дисфункции гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера. Циркадианный стресс вызывает нарушение сна и нейропсихиатрические расстройства с предполагаемой высокой распространенностью циркадной дисрегуляции. Внеклеточные везикулы рассматриваются как многофункциональные молекулярные комплексы, контролирующие фундаментальные и гомеостатические функции клеток. В головном мозге внеклеточные везикулы секретируют различные молекулы, связанные с функцией нейронов и нейротрансмиссией, тем самым способствуя реципрокной коммуникации между нервными клетками (например, взаимодействие нейрон-глия), синаптической пластичности и нейрональной активности.

Выводы:

Нейропластичность, нейрокоммуникации и инструменты нейрореабилитации взаимосвязаны с религиозностью HOMO SAPIENS.

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

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

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

Комбинированная медикаментозная платформа и обогащенная биоэлементология и нутрициология (мозга/микробиоты и генома/эпигенома), гибридная нейровизуализация и нейротехнологии ядерной медицины работают как превентивно, так и в долгосрочных программах медицинской реабилитации. Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют стратегическую роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений. Стратегической задачей является профилактика комбинированного суммарного риска воздействия на мозг *Homo sapiens*: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины. Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт Brain Homo Sapiens, который необходим, для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности.

Список литературы:

1. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара: Волга-Бизнес. 2013. 416 с.

2. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
3. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия *Homo sapiens* // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
4. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2016. Т. 18. №8. С. 79-83.
5. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Романов Д. В. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №5. С. 163-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
6. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // ВРАЧ. 2018. Т.29. №9. С.17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
7. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // ВРАЧ. 2018. Т. 29. №8. С. 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
8. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Романчук Н. П., Давыдкин И. Л., Булгакова С. В. Нарушение памяти при болезни Альцгеймера // ВРАЧ. 2019. Т. 30. №6. С. 10-13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
9. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Давыдкин И. Л. Некоторые аспекты функционирования мозга во сне в старших возрастных группах // Врач. 2021. Т. 32. №6. С. 13-16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>
10. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Волобуев А. Н. Гемостаз и когнитивный мозг: 5П-медицина и хронотерапия артериальной гипертензии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №5. С. 127-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>
11. Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №7. С. 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
12. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение №2533965. 2013.
13. Булгакова С. В., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Новая личность и нейрокоммуникации: нейрогенетика и нейросети, психонейроиммуноэндокринология, 5P-медицина и 5G-технологии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №8. С. 202-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
14. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Природа, социум и *Homo sapiens*: новая нейросоциология и нейрокоммуникации // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №7. С.106-127. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/68/16>
15. Романчук Н. П. Мозг *Homo sapiens* XXI века: нейрофизиологические, нейроэкономические и нейросоциальные механизмы принятия решений // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
16. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С.76-102. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>

17. Романчук Н. П., Романчук П. И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С.176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
18. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.
19. Calabrese V., Giordano J., Signorile A., Laura Ontario M., Castorina S., De Pasquale C., Calabrese E. J. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection // Journal of neuroscience research. 2016. V. 94. №12. P. 1588-1603. <https://doi.org/10.1002/jnr.23925>
20. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №3. С. 69-95. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>
21. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Участие гормонов в процессах когнитивного и социально-эмоционального старения // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №8. С. 97-129. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/57/09>
22. Булгакова С. В., Романчук П. И., Тренева Е. В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №3. С. 96-126. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/10>
23. Булгакова С. В., Романчук Н. П., Тренева Е. В. Глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, нейродегенеративные заболевания: современный взгляд // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №4. С. 153-172. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/53/19>
24. Булгакова С. В., Захарова Н. О., Тренева Е. В., Лобинская М. А. Современные представления об анемическом синдроме у лиц старших возрастных групп (обзор литературы) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020. №2. С. 45-68. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00031>
25. Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Николаева А. В. Влияние старения надпочечников на работу различных органов и систем // Врач. 2020. Т. 31. №6. С. 34-39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-06>
26. Arora A., Bhagat N. Insight into the molecular imaging of Alzheimer's disease // International Journal of Biomedical Imaging. 2016. V. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7462014>
27. Homolak J., Mudrović M., Vukić B., Toljan K. Circadian rhythm and Alzheimer's disease // Medical sciences. 2018. V. 6. №3. P. 52. <https://doi.org/10.3390/medsci6030052>
28. Mirkovic B., Chagraoui A., Gerardin P., Cohen D. Epigenetics and attention-deficit/hyperactivity disorder: new perspectives? // Frontiers in Psychiatry. 2020. V. 11. P. 579. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00579>
29. El Assar M., Angulo J., Vallejo S., Peiró C., Sánchez-Ferrer C. F., Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction // Frontiers in physiology. 2012. V. 3. P. 132. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00132>
30. Harrison D. G., Marvar P. J., Titze J. M. Vascular inflammatory cells in hypertension // Frontiers in physiology. 2012. V. 3. P. 128. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00128>
31. Jia G., Aroor A. R., Jia C., Sowers J. R. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2019. V. 1865. №7. P. 1802-1809. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.008>
32. Meraz-Ríos M. A., Toral-Rios D., Franco-Bocanegra D., Villeda-Hernández J., Campos-Peña V. Inflammatory process in Alzheimer's Disease // Frontiers in integrative neuroscience. 2013. V. 7. P. 59. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00059>

33. Tang M. Y., Gorin F. A., Lein P. J. Review of evidence implicating the plasminogen activator system in blood-brain barrier dysfunction associated with Alzheimer's disease // *Ageing and neurodegenerative diseases*. 2022. V. 2. <https://dx.doi.org/10.20517/2Fand.2022.05>
34. Gu S., Cieslak M., Baird B., Muldoon S. F., Grafton S. T., Pasqualetti F., Bassett D. S. The energy landscape of neurophysiological activity implicit in brain network structure // *Scientific reports*. 2018. V. 8. №1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20123-8>
35. Linxing J. et al. BrainNet: A Multi-Person Brain-to-Brain Interface for Direct Collaboration Between Brains // *Scientific Reports (Nature Publisher Group)*. 2019. №1. | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41895-7>
36. Pais-Vieira M., Chiufla G., Lebedev M., Yadav A., Nicoletti M. A. Building an organic computing device with multiple interconnected brains // *Scientific reports*. 2015. V. 5. №1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1038/srep11869>
37. Grau C., Ginhoux R., Riera A., Nguyen T. L., Chauvat H., Berg M., Ruffini G. Conscious brain-to-brain communication in humans using non-invasive technologies // *PloS one*. 2014. V. 9. №8. P. e105225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105225>
38. Rao R. P., Stocco A., Bryan M., Sarma D., Youngquist T. M., Wu J., Prat C. S. A direct brain-to-brain interface in humans // *PloS one*. 2014. V. 9. №11. P. e111332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111332>
39. Martins N. R., Angelica A., Chakravarthy K., Svidinenko Y., Boehm F. J., Opris I., Freitas R. A. Human brain/cloud interface // *Advances in Clinical Immunology, Medical Microbiology, COVID-19, and Big Data*. Jenny Stanford Publishing, 2021. P. 485-538. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00112>
40. Morris B. J., Willcox B. J., Donlon T. A. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2019. V. 1865. №7. P. 1718-1744. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>
41. Lee S., Mankhong S., Kang J. H. Extracellular vesicle as a source of Alzheimer's biomarkers: opportunities and challenges // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. V. 20. №7. P. 1728. <https://doi.org/10.3390/ijms20071728>
42. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Тр енева 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>
43. Романчук Н. П. Мозг человека и природа: современные регуляторы когнитивного здоровья и долголетия // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №6. С. 146-190. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/21>
44. Gaikwad S. The biological clock: Future of neurological disorders therapy // *Neural regeneration research*. 2018. V. 13. №3. P. 567. <https://dx.doi.org/10.4103%2F1673-5374.228764>
45. Shields H. J., Траа А., Van Raamsdonk J. M. Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: A comprehensive review of comparative and experimental studies // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. V. 9. P. 181. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>
46. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. От электроэнцефалографии до позитронно-эмиссионной томографии: гибридные и комбинированные методы управления когнитивным мозгом // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19. №28. С. 2-8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>

47. 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. 2016.
48. 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.
49. 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>
50. 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. 2011.
51. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886. 2013.
52. 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. 2013.
53. 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>
54. 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. P. 90-109. <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>
55. 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. V. 10. №6. P. 2001615. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001615>
56. Aliper A. M., Bozdaganyan M. E., Sarkisova V. A., Veviorsky A. P., Ozerov I. V., Orekhov P. S., Osipov A. N. Radioprotectors. org: an open database of known and predicted radioprotectors // Aging (Albany NY). 2020. V. 12. №15. P. 15741. <https://dx.doi.org/10.18632/aging.103815>
57. Yahyapour R., Shabeeb D., Cheki M., Musa A. E., Farhood B., Rezaeyan A., Najafi M. Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters // Current molecular pharmacology. 2018. V. 11. №4. P. 285-304. <https://doi.org/10.2174/1874467211666180619125653>
58. Vaz S. C., Oliveira F., Herrmann K., Veit-Haibach P. Nuclear medicine and molecular imaging advances in the 21st century // The British journal of radiology. 2020. V. 93. №1110. P. 20200095. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200095>
59. Волобуев А. Н., Романов Д. В., Романчук П. И. Природа и мозг человека: парадигмы обмена информацией // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №1. С. 59-76. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/06>
60. Сиротко И. И., Волобуев А. Н., Романчук П. И. Генетика и эпигенетика болезни Альцгеймера: новые когнитивные технологии и нейрокоммуникации // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №2. С. 89-111. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>

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

62. 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>

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

64. 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. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>

References:

1. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., & Sirotko, I. I. (2013). Aktivnoe dolgoletie: biofizika genoma, nutrigenomika, nutrigenetika, revitalizatsiya. Samara. (in Russian).

2. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67-110. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>

3. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the *Homo sapiens*. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>

4. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2016). Tsirkadiannaya biofizika i khronomeditsina. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal "Pul's"*, 18(5), 97-100.

5. Romanchuk, N., Pyatin, V., Volobuev, A., Bulgakova, S., Treneva, E., & Romanov, D. (2020). Brain, Depression, Epigenetics: New Data. *Bulletin of Science and Practice*, 6(5), 163-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>

6. Volobuev, A., Pyatin, V., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Davydkin, I. (2018). Kognitivnaya disfunktsiya pri perevozbuzhdenii struktur golovnogogo mozga. *Vrach*; (9), 17-20 <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>

7. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). Problema «Informatsionnogo goloda» v peri- i postperinatal'nom periode. *VRACH*, 29(8), 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>

8. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Davydkin, I. L., & Bulgakova, S. V. (2019). Narushenie pamyati pri bolezni Al'tsgeimera. *VRACH*, 30(6), 10-13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>

9. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Davydkin, I. L. (2021). Nekotorye aspekty funktsionirovaniya mozga vo sne v starshikh vozrastnykh gruppakh. *Vrach*, 32(6), 13-16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>

10. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Volobuev, A. (2021). Hemostasis and Cognitive Brain: 5P-Medicine and Chronotherapy of Arterial Hypertension. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 127-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>

11. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
12. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I. (2013). Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie №2533965.
13. Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2021). New Personality and Neurocommunication: Neurogenetics and Neural Networks, Psychoneuroimmunoendocrinology, 5P Medicine and 5G Technologies. *Bulletin of Science and Practice*, 7(8), 202-240. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
14. Pyatin, V., Maslova, O., & Romanchuk, N. (2021). Nature, Society and Homo sapiens: a New Neurosociology of Neurocommunication. *Bulletin of Science and Practice*, 7(7), 106-127. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/68/16>
15. Romanchuk, N. (2021). Brain Homo sapiens XXI Century: Neurophysiological, Neuroeconomic and Neurosocial Decision-making Mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 228-270. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
16. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2019). Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Bulletin of Science and Practice*, 5(4), 76-102. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>
17. Romanchuk, N., & Romanchuk, P. (2019). Neurophysiology and Neurorehabilitation of Cognitive Impairment and Disorders. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 176-196. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
18. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannyya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara. (in Russian).
19. Calabrese, V., Giordano, J., Signorile, A., Laura Ontario, M., Castorina, S., De Pasquale, C., ... & Calabrese, E. J. (2016). Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection. *Journal of neuroscience research*, 94(12), 1588-1603. <https://doi.org/10.1002/jnr.23925>
20. Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). Sex Hormones and Cognitive Functions: Current Data. *Bulletin of Science and Practice*, 6(3), 69-95. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>
21. Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). The Participation of Hormones in the Processes of Cognitive and Socio-Emotional Aging. *Bulletin of Science and Practice*, 6(8), 97-129. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/57/09>
22. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Treneva, E. (2020). Insulin, Brain, Alzheimer's Disease: New Evidence. *Bulletin of Science and Practice*, 6(3), 96-126. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/10>
23. Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Treneva, E. (2020). Glucagon-like Peptide 1, Brain, Neurodegenerative Diseases: A Modern View. *Bulletin of Science and Practice*, 6(4), 153-172. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/53/19>
24. Bulgakova, S. V., Zakharova, N. O., Treneva, E. V., & Lobinskaya, M. A. (2020). Sovremennye predstavleniya ob anemicheskom sindrome u lits starshikh vozrastnykh grupp (obzor literatury). *Sovremennye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoi statistiki*, (2), 45-68. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00031>
25. Bulgakova, S. V., Treneva, E. V., Zakharova, N. O., & Nikolaeva, A. V. (2020). Influence of Aging of Adrenals on the Work of Different Bodies and Systems. *Vrach (The Doctor)*, 31(6), 34-39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-06>

26. Arora, A., & Bhagat, N. (2016). Insight into the molecular imaging of Alzheimer's disease. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7462014>
27. Homolak, J., Mudrovčić, M., Vukić, B., & Toljan, K. (2018). Circadian rhythm and Alzheimer's disease. *Medical sciences*, 6(3), 52. <https://doi.org/10.3390/medsci6030052>
28. Mirkovic, B., Chagraoui, A., Gerardin, P., & Cohen, D. (2020). Epigenetics and attention-deficit/hyperactivity disorder: new perspectives? *Frontiers in Psychiatry*, 11, 579. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00579>
29. El Assar, M., Angulo, J., Vallejo, S., Peiró, C., Sánchez-Ferrer, C. F., & Rodríguez-Mañas, L. (2012). Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Frontiers in physiology*, 3, 132. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00132>
30. Harrison, D. G., Marvar, P. J., & Titze, J. M. (2012). Vascular inflammatory cells in hypertension. *Frontiers in physiology*, 3, 128. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00128>
31. Jia, G., Aroor, A. R., Jia, C., & Sowers, J. R. (2019). Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1802-1809. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.008>
32. Meraz-Ríos, M. A., Toral-Rios, D., Franco-Bocanegra, D., Villeda-Hernández, J., & Campos-Peña, V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 59. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00059>
33. Tang, M. Y., Gorin, F. A., & Lein, P. J. (2022). Review of evidence implicating the plasminogen activator system in blood-brain barrier dysfunction associated with Alzheimer's disease. *Ageing and neurodegenerative diseases*, 2. <https://dx.doi.org/10.20517/2Fand.2022.05>
34. Gu, S., Cieslak, M., Baird, B., Muldoon, S. F., Grafton, S. T., Pasqualetti, F., & Bassett, D. S. (2018). The energy landscape of neurophysiological activity implicit in brain network structure. *Scientific reports*, 8(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20123-8>
35. Linxing, J., Stocco, A., Losey, D. M., Abernethy, J. A., Prat, C. S., & PN, R. R. (2019). BrainNet: A Multi-Person Brain-to-Brain Interface for Direct Collaboration Between Brains. *Scientific Reports (Nature Publisher Group)*, (1). | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41895-7>
36. Pais-Vieira, M., Chiufta, G., Lebedev, M., Yadav, A., & Nicoletti, M. A. (2015). Building an organic computing device with multiple interconnected brains. *Scientific reports*, 5(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/srep11869>
37. Grau, C., Ginhoux, R., Riera, A., Nguyen, T. L., Chauvat, H., Berg, M., ... & Ruffini, G. (2014). Conscious brain-to-brain communication in humans using non-invasive technologies. *PLoS one*, 9(8), e105225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105225>
38. Rao, R. P., Stocco, A., Bryan, M., Sarma, D., Youngquist, T. M., Wu, J., & Prat, C. S. (2014). A direct brain-to-brain interface in humans. *PLoS one*, 9(11), e111332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111332>
39. Martins, N. R., Angelica, A., Chakravarthy, K., Svidinenko, Y., Boehm, F. J., Opris, I., ... & Freitas, R. A. (2021). Human brain/cloud interface. In *Advances in Clinical Immunology, Medical Microbiology, COVID-19, and Big Data* (pp. 485-538). Jenny Stanford Publishing. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00112>
40. Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1718-1744. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>
41. Lee, S., Mankhong, S., & Kang, J. H. (2019). Extracellular vesicle as a source of Alzheimer's biomarkers: opportunities and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1728. <https://doi.org/10.3390/ijms20071728>

42. Romanchuk, N., Pyatin, V., Volobuev, A., Bulgakova, S., Treneva, E., & Romanov, D. (2020). Brain, Depression, Epigenetics: New Data. *Bulletin of Science and Practice*, 6(5), 163-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
43. Romanchuk, N. (2021). Human Brain and Nature: Current Cognitive Health and Longevity Regulators. *Bulletin of Science and Practice*, 7(6), 146-190. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/21>
44. Gaikwad, S. (2018). The biological clock: Future of neurological disorders therapy. *Neural regeneration research*, 13(3), 567. <https://dx.doi.org/10.4103%2F1673-5374.228764>
45. 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. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 181. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>
46. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Ot elektroentsefalografii do pozitronno-emissionnoi tomografii: gibridnye i kombinirovannye metody upravleniya kognitivnym mozgom. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(28), 2-8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
47. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., & Romanchuk, P. I. (2016). Sposob opredeleniya plotnosti tkani patologicheskogo ochaga s pomoshch'yu pozitronno-emissionnogo tomografa. Patent RF na izobrenenie № 2599192.
48. 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.
49. Romanchuk, N. (2021). Bioelementology and Nutritionology of the Brain. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 189-227. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
50. Romanchuk, N. P. (2011). Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobrenenie №2423873.
51. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. (2013). Sposob otsenki vozrastnykh izmenenii serdechno-sosudistoi sistemy. Patent RF na izobrenenie 2485886.
52. Romanchuk, N. P., Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. (2013). Produkt dieticheskogo, profilakticheskogo i funktsional'nogo pitaniya pri khronicheskoi ishemii golovnogogo mozga. Patent RF na izobrenenie № 2489038.
53. 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>
54. Volobuev, A. N., Shterenberg, A. M., & Kuznetsov, P. K. (2020). Nekotorye osobennosti vzaimodeistviya kvantov elektromagnitnogo izlucheniya s gravitatsionnym polem i problema gravitona. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Tekhnicheskie nauki*, 28(3 (67)), 90-109. <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>
55. 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>
56. Aliper, A. M., Bozdaganyan, M. E., Sarkisova, V. A., Veviorsky, A. P., Ozerov, I. V., Orekhov, P. S., ... & Osipov, A. N. (2020). Radioprotectors. org: an open database of known and

predicted radioprotectors. *Aging (Albany NY)*, 12(15), 15741.
<https://dx.doi.org/10.18632/aging.103815>

57. 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>

58. Vaz, S. C., Oliveira, F., Herrmann, K., & Veit-Haibach, P. (2020). Nuclear medicine and molecular imaging advances in the 21st century. *The British journal of radiology*, 93(1110), 20200095. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200095>

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

60. Sirotko, I. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2021). Genetics and Epigenetics of Alzheimer's Disease: new Cognitive Technologies and Neurocommunication. *Bulletin of Science and Practice*, 7(2), 89-111. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>

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

62. Pyatin, V., Maslova, O., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Volobuev, A. (2021). Hemostasis and Cognitive Brain: 5P-Medicine and Chronotherapy of Arterial Hypertension. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 127-183. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/16>

63. Bulgakova, S., Romanchuk, N., & Treneva, E. (2022). Mathematical Modeling of the Endocrine System. *Bulletin of Science and Practice*, 8(3), 132-156. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/16>

64. 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>

Работа поступила
в редакцию 14.03.2022 г.

Принята к публикации
18.03.2022 г.

Ссылка для цитирования:

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

Cite as (APA):

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