

УДК 616.83/.85:616.89

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

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ, НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА: МАРШРУТИЗАЦИЯ ДОЛГОЛЕТИЯ НОМО SAPIENS

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

©**Булгакова С. В.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-код: 9908-6292, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com)

©**Тренева Е. В.**, ORCID: 0000-0003-0097-7252, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru)

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

©**Кузнецов П. К.**, д-р техн. наук, НИИ Проблем надежности механических систем, Самарский государственный технический университет г. Самара, Россия, [kurnesov@mail.ru](mailto:kurnesov@mail.ru)

## NEUROPHYSIOLOGY, NEUROENDOCRINOLOGY AND NUCLEAR MEDICINE: HOMO SAPIENS LONGEVITY ROUTING

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

©**Bulgakova S.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com)

©**Trenea E.**, ORCID: 0000-0003-0097-7252, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru)

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

©**Kuznetsov P.**, Dr. habil., Research Institute of Reliability problems of mechanical systems, Samara State Technical University, Samara, Russia, [kurnesov@mail.ru](mailto:kurnesov@mail.ru)

*Аннотация.* Мозг человека *Homo sapiens* — это биологические, биофизические, нейрофизиологические и медико-социальные парадигмы обмена информацией. Достижением исследований Н. П. Романчук является установление многих генетических и эпигенетических факторов когнитивного снижения и нейродегенеративных заболеваний. Внедрение авторских разработок в последнее десятилетие позволило сформировать систему алгоритмов и инструментов управления нейропластичностью. Модифицированные комбинированные методы ЭЭГ/ПЭТ и ПЭТ/фМРТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ/МРТ — это сочетающаяся функциональная и структурная нейровизуализация. Современные коммуникации — это многоуровневые, мультипарадигмальные и междисциплинарные модели обмена информацией. Нейрогенетика является центром мультидисциплинарных и межведомственных исследований, использующих передовые методы, с участием 5P медицины и 5G технологий. В исследованиях Н. П. Романчук показано, что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных

нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности.

*Abstract.* The human brain *Homo sapiens* are biological, biophysical, neurophysiological and medico-social paradigms of information exchange. The achievement of the studies of N. P. Romanchuk is the establishment of many genetic and epigenetic factors of cognitive decline and neurodegenerative diseases. The introduction of copyright developments in the last decade has made it possible to form a system of algorithms and tools for managing neuroplasticity. Modified combined EEG/PET and PET/fMRI methods and hybrid PET/CT/MRI technologies are a combination of functional and structural neuroimaging. Modern communications are multilevel, multi-paradigm and interdisciplinary models of information exchange. Neurogenetics is a center for multidisciplinary and interdisciplinary research using advanced methods, involving 5P medicine and 5G technology. N. P. Romanchuk studies show 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 nutritionology, radio modulators and radio stimulators. 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.

*Ключевые слова:* биоэлементология и нутрициология мозга, иммунный гомеостаз, микробиота кишечника, микробиом, нанорадиопротекторы, нейрогенетика, нейросоциология, нейроэкономика, психонейроиммуноэндокринология, радиомодуляторы, радиомитигаторы, радиопротекторы, новая ядерная медицина.

*Keywords:* bioelementology and brain nutritionology, immune homeostasis, gut microbiota, microbiome, nanoradioprotectors, neurogenetics, neurosociology, neuroeconomics, psychoneuroimmunoendocrinology, radio modulators, radio stimulators, radioprotectors, new nuclear medicine.

Целью настоящего исследования, является внедрение современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, использование авторских алгоритмов и инструментов, для функционального и энергетического питания/защиты/реабилитации головного мозга человека, с помощью функциональной и структурной нейровизуализации и современных нейротехнологий новой ядерной медицины: радиопротекторная фармацевтика и нутрициология, радиомодуляторы и радиомитигаторы.

Когнитивное здоровье и долголетие становится одной из величайших проблем качественной жизни *Homo sapiens* в XXI веке. Достижением исследований Н. П. Романчук является установление многих генетических и эпигенетических факторов когнитивного снижения и нейродегенеративных заболеваний. Новая регуляция фундаментальных

механизмов когнитивного здоровья и долголетия способствует ранней диагностике, лечению и профилактике когнитивного дефицита и когнитивных расстройств. Система природа — общество — человек: целостная, динамическая, волновая, открытая, устойчиво неравновесная система, с выделением не только внутренних связей, но и внешних — с космической средой. Внедрение авторских разработок в последнее десятилетие позволило сформировать систему алгоритмов и инструментов управления нейропластичностью.

Новое десятилетие актуализирует проблему функционального и энергетического питания/защиты/реабилитации головного мозга, с помощью функциональной и структурной нейровизуализации и современных нейротехнологий новой ядерной медицины: радиопротекторная фармацевтика и нутрициология, радиомодуляторы и радиомитигаторы. Медиаторные вещества в нервной системе делятся на две большие группы — нейромедиаторы, осуществляющие передачу сигнала в синапсе, и нейромодуляторы, регулирующие передачу сигнала.

Нейромедиаторы разделяют на аминокислоты (глицин, глутамат и аспартат) и биогенные амины. Нейромодуляторы, в свою очередь, подразделяются на четыре большие группы: нейропептиды (эндорфин, мет-энкефалин, кальцитонин, вещество Р), производные жирных кислот (эйкозаноиды и арахидоновая кислота), пурины и пиримидины (внеклеточные АТФ, АДФ, аденин) и газообразные вещества (NO, CO и H<sub>2</sub>S).

Нейромодуляторы, по сравнению с нейромедиаторами, не обладают самостоятельным физиологическим действием, а модифицируют их эффект, их действие имеет тонический характер. Мишенью нейромодулятора может быть не только постсинаптическая мембрана и не только мембранные рецепторы. Он действует на разные участки нейрона, причем его действие может быть внутриклеточным. Системы нейромедиаторов и нейромодуляторов играют важную роль в функционировании нервной системы и организма в целом. Изучение их функционирования и регуляции может послужить фундаментальной основой для изучения головного мозга в норме и при патологии.

Старение можно описать как постепенную потерю пригодности из-за вредных изменений, происходящих на клеточном и молекулярном уровне с течением времени. Он характеризуется дисрегуляцией клеточных процессов, накоплением поврежденных материалов и токсинов, измененной экспрессией генов и плохими иммунными и стрессовыми реакциями. В то время как изменения, происходящие в процессе старения, были хорошо описаны, механизмы, лежащие в основе старения, остаются плохо понятными и, таким образом, являются предметом многих исследований. Одна из наиболее широко распространенных теорий старения, называемая свободнорадикальной теорией старения (FRTA), предполагает, что окислительное повреждение, вызванное активными формами кислорода (АФК), является основной причиной старения. Хотя было проведено много исследований, изучающих взаимосвязь между АФК и старением, это все еще остается областью больших дебатов.

Радиационная обстановка для космонавтов при длительных космических полетах обусловлена воздействием на космический корабль низкоинтенсивного излучения галактических и солнечных космических лучей. При небольшой вероятности возникновения периодов высокой солнечной активности в длительном космическом полете есть угроза облучения космонавтов в дозах, вызывающих детерминированные эффекты радиации. Среди радиопротекторов препарат Б-190 (индралин) наиболее перспективен из небольшого числа других противолучевых соединений, разрешенных для применения человеком. Из средств профилактики и купирования первичной лучевой реакции представляет интерес соединение

латран (ондансетрон). Применение радиомитигаторов в условиях воздействия протонного излучения позволяет ускорить пострадиационные восстановительные процессы в кроветворной ткани. В качестве средства патогенетической терапии острой лучевой болезни предложен нейпомакс.

Природные антиоксиданты, препараты и пищевые добавки в качестве радиомодуляторов, полноценное качественное питание с включением растительных продуктов, обогащенных флавоноидами и витаминами С, Е и каротином, потенциально способствуют предотвращению ускоренного старения космонавтов при длительных полетах под действием солнечных и галактических космических лучей и стрессорных факторов космического полета.

#### *Мероприятия по увеличению продолжительности жизни человека*

Оценка продолжительности жизни человека на основе медико-социального и биофизико-математического подхода во взаимосвязи с генетической, математической и биофизической оценками (биопоказатели и биомаркеры) влияния фактора случайного мутагенеза как на геном человека в процессе жизнедеятельности, так и на популяцию в целом, позволяет прогнозировать уровень отклонения частоты аллеля от нормы, который свидетельствует о медико-демографической стабильности в регионе [1].

Генетический и эпигенетический вклад в старение и долголетие человека огромен. В то время как факторы окружающей среды и образа жизни важны в более молодом возрасте, вклад генетики проявляется более доминантно в достижении долголетия и здоровой старости. Эпигеномные изменения во время старения глубоко влияют на клеточную функцию и стрессоустойчивость. Дисрегуляция транскрипционных и хроматиновых сетей, вероятно, является важнейшим компонентом старения. В ближайшем будущем искусственный интеллект и крупномасштабная биоинформационная система анализа сможет выявить вовлеченность многочисленных сетей взаимодействия [1].

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].

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].



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

Модификации метаболической экспрессии генов включают краткосрочное метилирование гистонов, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и более долгосрочный сайленсинг ДНК как результат метилирования ДНК. Современная эпигенетическая защита мозга *H. sapiens* 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 искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т. д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей [4].

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

Дорожная карта «Нейронет» определяет 6 основных направлений, по которым может выделяться финансирование [5]:

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

- нейрообразование — развитие нейроинтерфейсов и технологий виртуальной и дополненной реальности в обучении; образовательные программы и устройства по нейротехнологиям, устройства для усиления памяти и анализа использования ресурсов мозга;
- нейромедтехника — развитие нейропротезирования органов чувств; разработка технических средств реабилитации для инвалидов с применением нейротехнологий; средств роботерапии с биологической обратной связью; мультимодальных, интерактивных, адаптивных нейроинтерфейсов для массового потребителя с увеличением объема передаваемой информации;
- нейроразвлечения и спорт — развитие брейнфитнеса, игр с использованием нейрогаджетов, нейроразвивающих игр;
- нейрокоммуникации и маркетинг — развитие технологий нейромаркетинга, прогнозирование массовых и индивидуальных поведенческих эффектов на основе нейро- и биометрических данных; системы поддержки принятия решений; технологии выявления ближайших эмоционально окрашенных локаций для формирования ресурсных состояний; технологии оптимизации процессов организма во время коллективной деятельности;
- нейрофарма — развитие геной и клеточной терапии и коррекции; ранняя диагностика, лечение и предотвращения нейродегенеративных заболеваний; усиление когнитивных способностей здоровых людей.

*Перспективные направления исследований и их применений.* Одним из главных прорывов, ожидаемых в области нейроинтерфейсных разработок, по-видимому, будет не столько замещение и восстановление утраченных после инсульта или нейротравм функций мозга, не столько создание новых нейросервисов наподобие управляемого мыслью многорукого земного или космического аватара, сколько поддержание и развитие процессорных и познавательных возможностей мозга здорового человека, особенно учитывая возрастные аспекты [6].

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

На этом пути особенно значимыми будут работы по расширению пропускной способности и улучшению качества каналов связи мозг-компьютер или человек-машина в обе стороны. Предполагается, что двусторонние нейроинтерфейсные технологии будут обеспечены расширенной биометрической информацией от электрических сигналов мозга и мышц, до данных о движении глаз и регистрации мимики и жестов. Более того, интегральные системы человек-машина будут оснащены биоинтерфейсными каналами получения информации о макродинамических физиологических и психологических параметрах жизнедеятельности человека, таких как показатели кардиодинамики и дыхания, потоотделения, а также характеристик голоса и паттернов движений. Используя эту информацию должным образом биоинтерфейсные вычислительные системы будут способны обеспечить человеку так называемое перцептивное и контекстное вычислительное сопровождение, вспомогательно подключаясь к процессам деятельности человека в зависимости от функционального состояния его мозга, от его когнитивных и эмоциональных запросов [6].

В последние годы непрерывное развитие и применение ядерной энергии ставят перед радиопротекцией большие задачи. Большое значение имеет разработка новых радиопротекторов, соответствующих указанным выше общим принципам.

Накопление исследований по TLRs и сигнальному пути p38-MAPK внесло большой вклад в развитие радиобиологии. Нацеливание TLRs играет значительную роль в радиационной защите, но токсичность и радиопротекторный эффект остаются противоречием, которое необходимо решить. Существенные преимущества регулирования оси p38-MAPK в радиопротекции включают высокую эффективность, надежную безопасность и специфическую мишень, и было бы лучше разработать низкомолекулярные регуляторные агенты, нацеленные на MAPK, как можно скорее.

Радиопротекторный эффект нацеливания на сигнальный путь TLRs и регуляции сигнального пути p38-MAPK, чувствительного к кислороду, доказан, но все еще существуют некоторые проблемы, ограничивающие их применение для профилактики и лечения тяжелых ионизирующих радиационных повреждений. Потребуется дальнейшие исследования, чтобы прояснить основные механизмы и предоставить множество экспериментальных доказательств для применения в будущем.

Поиск радиопротекторов является амбициозной целью со многими практическими приложениями. В частности, повышение радиорезистентности человека к космосу является важной задачей, что связано с недавними успехами в космической отрасли. В настоящее время все радиопротекторные препараты можно разделить на две большие группы, различающиеся по своей эффективности в зависимости от типа воздействия. Первый из них – радиопротекторы, высокоэффективные при импульсном, а также некоторых видах относительно короткого облучения. Вторая группа состоит из радиопротекторов длительного действия. Эти препараты эффективны при длительном и фракционированном облучении. Они также защищают от импульсного воздействия ионизирующего излучения, но в меньшей степени, чем радиопротекторы короткого действия. Создание базы данных по радиопротекторам является необходимостью, продиктованной современным развитием науки и техники. Мы создали открытую базу данных, Radioprotectors.org, содержащий актуальный перечень веществ с доказанными радиопротекторными свойствами. Все радиопротекторы снабжены соответствующей химической и биологической информацией, включая транскриптомные данные, и могут быть отфильтрованы в соответствии с их свойствами. Кроме того, проведенный транскриптомический анализ выявил специфические транскриптомные профили радиопротекторов, что должно облегчить поиск мощных радиопротекторов.

Многие методы диагностической визуализации используют ионизирующее излучение для получения клинической информации. Ионизирующее излучение может вызывать прямое повреждение белков, ДНК и липидных мембран. Кроме того, ионизирующее излучение может индуцировать образование свободных радикалов и косвенно повреждать ДНК, белки и липиды через этот механизм.

Радиопротекторные агенты показали, что уменьшают повреждение ДНК *in vitro*, *in vivo* и в рандомизированных контролируемых исследованиях на людях.

Исследования на клеточных и животных моделях показывают, что радиопротекторные агенты могут уменьшить повреждение ДНК с помощью различных механизмов, однако большая часть доступной информации в литературе предполагает, что очистка от свободных радикалов и индукция природных антиоксидантов, вероятно, играют определенную роль.

В гистологических исследованиях было показано, что радиопротекторные агенты уменьшают повреждение клеток и увеличивают пролиферацию клеток после облучения.

Одно исследование показало снижение двухцепочечных разрывов в лимфоцитах человека у пациентов, которые принимали радиопротекторную комбинацию перед диагностическим сканированием. Было показано, что некоторые агенты оказывают прямое действие на клеточный цикл в качестве предлагаемого механизма радиопротекции. Вполне вероятно, что другие агенты делают то же самое, но эта область нуждается в дополнительных исследованиях. Радиопротекторные агенты могут приводить к снижению канцерогенеза и тератогенеза благодаря их влиянию на повреждение ДНК, перекисное окисление липидов, повреждение белков и регуляцию клеточного цикла. Хотя радиопротекторы теоретически должны снижать канцерогенез и тератогенез, не существует долгосрочных исследований, которые показали бы, что радиопротекторы предотвращают долгосрочные стохастические эффекты радиационного воздействия. Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты.

В то время как долгосрочные исследования должны быть проведены для установления клинической ценности использования радиопротектора в условиях медицинской визуализации, вред и стоимость добавления этих агентов незначительны. Основываясь на результатах этого обзора, мы предполагаем, что предоставление соответствующих доз радиопротекторных агентов перед медицинской визуализацией будет представлять небольшой вред для пациентов и будет иметь потенциал для значительной клинической пользы.

Проведен [44] анализ экспериментов, связанных с радиопротекторными соединениями: база данных (БД) содержит резюме более 150 радиопротекторных соединений; каждое соединение было выбрано вручную из существующей биомедицинской литературы путем поиска в базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), база данных DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) и база данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) использование ключевых слов, имеющих отношение к фармакологическим вмешательствам в радиопротекции; все записи в радиопротекторах имеют ссылки на оригинальные публикации, что делает доступ к необработанным данным быстрым и удобным; для любого данного соединения ссылки на соответствующее исследование можно получить непосредственно из результатов поиска или в профиле каждого соединения.

Сравнение с существующими базами данных радиопротекторов и радиационных смягчителей [44]. На сегодняшний день существует только одна база данных по радиопротекторам, аналогичная той, что представлена Биоинформатической базой данных радиосенсибилизаторов и радиопротекторов Университета Мумбаи. (<http://bioph.mu.ac.in/Welcome/>). БД включает около 100 соединений, значительную часть которых составляет экстракт различных растений, в котором, как правило, невозможно выявить в чистом виде вещество, способное оказывать радиопротекторное действие. Radioprotectors.org включает в себя более 150 веществ как синтетического, так и природного происхождения и содержит подробную информацию о механизме действия и фармакологических свойствах вещества. Информация [44] об экспериментах и эффективности взята из рецензируемых научных журналов. Все вещества имеют уникальный



идентификатор, который позволяет быстро найти нужное соединение в ведущих химических базах данных, включая PubChem, ZINC и др.

Проведен [44] анализ соединений с радиопротекторной активностью. На сегодняшний день все радиопротекторные препараты можно разделить на две большие группы, различающиеся по своей эффективности в зависимости от вида воздействия. Первый из них – радиопротекторы, высокоэффективные при импульсном, а некоторые виды относительно короткого воздействия. Это радиопротекторы в основном короткого действия. Их защитная активность в зависимости от свойств и способов применения проявляется в течение нескольких минут или максимум к концу первого часа после введения, но ограничивается 30 мин — 5 ч. У радиопротекторов этой группы наиболее высокий уровень защитного эффекта обычно наблюдается при их введении в максимально переносимых дозах, которые вызывают изменения метаболизма радиочувствительных клеток. Вторая группа состоит из радиопротекторов длительного действия. Эти препараты эффективны при пролонгированном (пролонгированном) и фракционированном (фракционном) облучении. Они также защищают от импульсного воздействия ионизирующего излучения, но в меньшей степени, чем радиопротекторы короткого действия. Продолжительность защитного действия радиопротекторов пролонгированного действия может составлять от одного до нескольких дней. Радиопротекторное действие этих препаратов в основном связано с механизмами повышения общей неспецифической резистентности организма.

Короткого действия радиопротекторов, в зависимости от первоначальных защитных механизмов действия и химической структуры разделены на следующие группы [44]: восстановителей, к которым относятся серосодержащие соединения (цистеин, цистамин, cystaphos и т. д.), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, витамин Е, токоферолы и т. п.); и наркотики, которые вызывают гипоксию клеток и тканей (indolealkylamines, метгемоглобина формирователей, цианиды, азиды, нитриты и др.).

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

Возможны следующие механизмы действия радиопротекторов [44]:

- 1) конкуренция за сильные окислители и свободные активные радикалы, образующиеся при облучении тканей и особенно при радиолитизе воды (пероксидные или гидропероксидные радикалы);
- 2) повышение содержания эндогенных тиоловых соединений в тканях;
- 3) образование смешанных дисульфидов и их временная обратимая связь;
- 4) образование временных обратимых связей с радиочувствительными группами жизненно важных ферментов или других белковых молекул, обеспечивающее их защиту в момент облучения;
- 5) образование сильных соединений с тяжелыми металлами, обеспечивающих ускоренное протекание цепных реакций окисления;
- 6) миграция избыточной энергии от макромолекулы к радиопротектору;
- 7) ингибирование цепных реакций окисления;
- 8) поглощение вторичного ультрафиолетового излучения, возбуждающего макромолекулы, такие как нуклеиновые кислоты;
- 9) повышение стабильности и подвижности защитных механизмов организма, в том числе соединений с гормонетическим эффектом;

10) ингибирование метаболизма;

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

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

Исследования Н. П. Романчук [7], 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 [7]. Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности [7]. «Нейроинтерфейсный камень» самооценки *H. 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» [7].

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

Механизм памяти головного мозга представляет собой сеть циклических нейронных цепей (ЦНЦ), охватывающую весь мозг. Команда на активацию отдельных ЦНЦ исходит из гиппокампов, где содержатся адреса всех ЦНЦ [8]. Для выключения из активированного состояния гиппокамп дает соответствующую команду в ЦНЦ. Это приводит к выбросу ГАМК в синаптическую щель и подавлению активности ЦНЦ [8]. 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 [8].

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 [9].

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 [10].

Реальное внешнее воздействие вызывает в головном мозге возбуждение одновременно множества ЦНЦ, которое характерно для стохастического режима работы мозга, его творческой деятельности [11]. 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 [11].

Исследовано [11], 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 [12]. Мозг работает неосознанно и внешняя информация в него поступать не может вследствие отсутствия информации о локализации свободных ячеек памяти, которая находится в гиппокампе.

Продолжаются исследования актуализированной современной проблемы циркадианных нейрокоммуникаций «мозга и сердца» в период электромагнитной и информационной нагрузки/перегрузки, влияния новой генетики и эпигенетики, изменения гемостаза и гомеостаза, формирование нового иммунитета и микробиоты, во взаимосвязи с современным нейробытом и нейромаркетингом, с 5П медициной и 5G технологиями нейрокоммуникаций [12].

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 [13].

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук (2010, 2019) [13, 14], позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с

окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [14].

Нейросоциальное «Золотое сечение» новой личности сформировано на современных нейротериях нарушений мышления и памяти, и основано на гетерогенной и полиморфной природе нового когнитивного расстройства [15]. 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 [15]. 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 [15].

Информационная новая личность — это способность управлять информационными потоками [16]. 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 [16]. Новая нейросоциология и современные нейрокоммуникации являются «инструментами безопасности» и способны управлять и сформировать новую здоровую личность [16].

#### *Циркадианные нейрокоммуникации «мозга и сердца»*

Старение сердца – это сложный процесс, характеризующийся снижением функций сердца и ремоделированием желудочков и предсердий. Этот процесс включает утолщение стенки левого желудочка вследствие гипертрофии кардиомиоцитов, увеличение размеров левого предсердия, утолщение и уплотнение интимы сосудов вследствие отложения коллагена и кальция (Рисунок 2). Среди четко определенных признаков старения, включая геномную нестабильность, укорочения теломер, эпигенетические изменения, потерю протеостаза, нарушение регуляции восприятия питательных веществ, митохондриальную дисфункцию, старение клеток, истощение стволовых клеток и изменение межклеточной связи, многие особенности часто наблюдаются и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Например, укорочение теломер связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Укорочение теломер отражает кумулятивную нагрузку воспалительного, окислительного, возрастающего с возрастом прогрессирующего фиброза сердца, так как профибротические сигналы усиливаются при старении [17].

Старение сердца характеризуется увеличением камеры с утолщением стенки желудочка, тогда как старение сосудов характеризуется утолщением артерий, фиброзом и отложением атеросклеротических бляшек. 3-мерная (3D) архитектура хроматина регулируется метилированием ДНК, посттранскрипционными модификациями гистона (PTMs) и ремоделерами хроматина. Эти модификации хроматина действуют согласованно для контроля транскрипции РНК. При транскрипции, обработке РНК и модификации

добавляют еще один уровень контроля над синтезом белка. Продукты РНК, включая длинные некодирующие РНК (lncRNAs), микроРНК и циркулярные РНК (circRNAs), в свою очередь регулируют ремоделирование хроматина, транскрипцию генов, обработку и модификацию мРНК. Примечательно, что эпигенетические модификации также регулируют экспрессию эпигенетических биомаркеров, таких как эпигенетические ферменты, которые, в свою очередь, модулируют 3D-архитектуру хроматина [17].

Наши исследования свидетельствуют, что эти комбинированные подходы обеспечат более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистого старения и заболеваний, и в конечном итоге облегчат разработку эффективных мер по лечению сердечно-сосудистых заболеваний человека [17, 19].

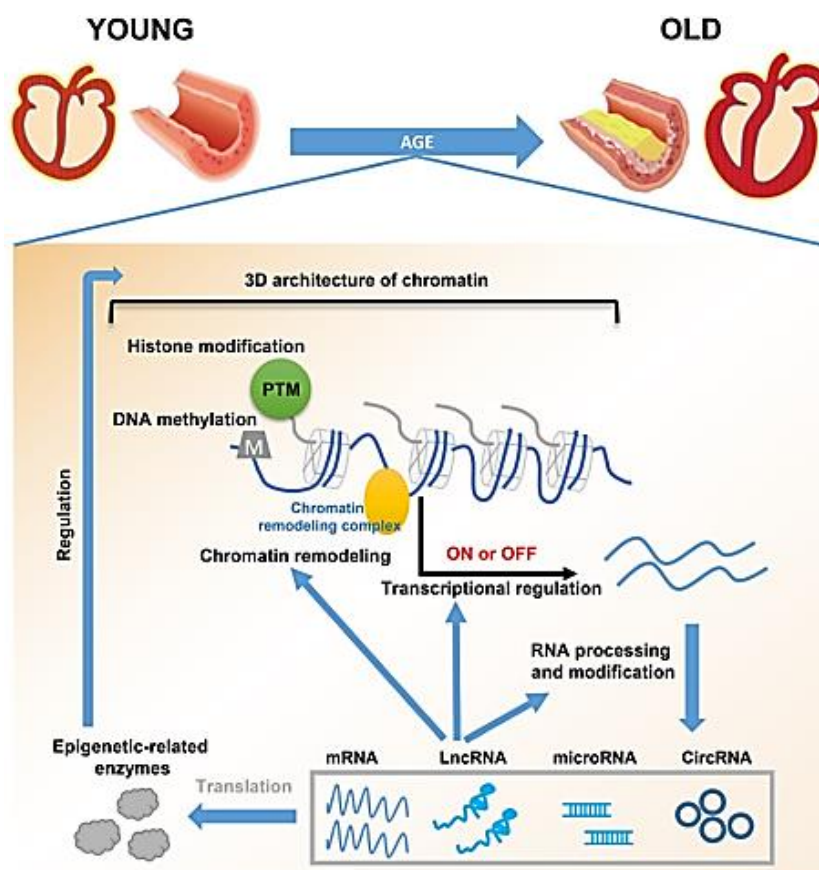


Рисунок 2. Общие схемы структуры хроматина, лежащего в основе сердечно-сосудистого старения [17]

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

эпигенетические факторы сосуществуют и тесно взаимосвязаны во время старения, но какие из них являются основными движущими силами, а какие-лишь следствиями?

Кроме того, остается неясным, как экологические стимулы, такие как курение и употребление алкоголя, влияют на архитектуру хроматина при старении сердца и заболеваниях. Экологические стимулы могут влиять на уровень АФК (активных форм кислорода) или повреждение ДНК влияют на эпигенетическую стадию или изменяют уровень метаболитов, таких как никотинамидадениндинуклеотид, ацетилкоэнзим А или S-аденозилметионин, чтобы регулировать активность хроматин-модифицирующих ферментов. Новые технологии мультиомики в сочетании с интегративными подходами позволяют профилировать различные слои эпигенетических ландшафтов пространственно-временным способом, что будет иметь неопределимое значение для понимания молекулярных механизмов, участвующих в старении и заболеваниях сердца. Анализ эпигенетических реакций на внешние раздражители с временным разрешением иллюстрирует взаимодействие среды и эпигенома, которое модулирует старение.

Кроме того, технология редактирования CRISPR/Cas9 позволяет целенаправленно воздействовать на конкретные эпигенетические ферменты и манипулировать эпигенетическими путями специфичным для локуса образом, облегчая выяснение роли конкретных эпигенетических модификаций. Ключевые механизмы, участвующие в восстановлении и регенерации сердца, включают: выживание и защиту, снижение воспаления, межклеточную коммуникацию, ангиогенез/васкуляризацию, кардиомиогенез, молекулярную регуляцию пролиферации и клеточного цикла, старение сердца, связанное с нарушением репаративного и регенеративного потенциала. Эти механизмы действуют как независимо, так и коллективно, чтобы влиять на регенерацию сердца (Рисунок 3) [18].

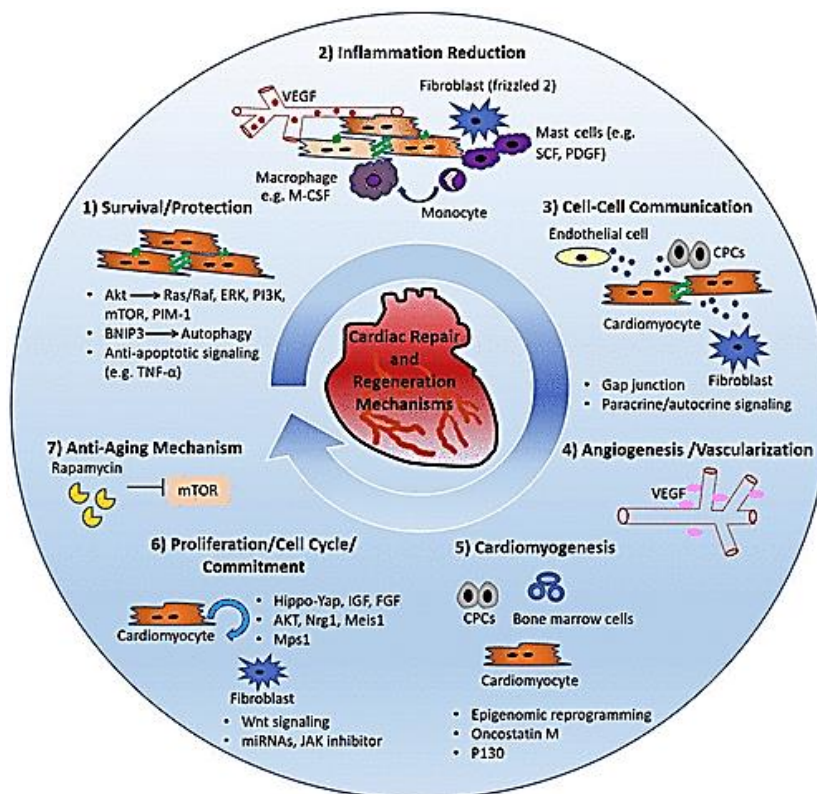


Рисунок 3. Сердечно-сосудистые восстановления и регенерация включают в себя несколько механизмов [18]

Старение сердца — гетерогенный процесс, характеризующийся повышенным уровнем АФК, повреждением геномной ДНК, эпигенетическими модификациями и укорочением теломер. Последствия старения в соответствии с этими вредными изменениями включают дефектный белковый гомеостаз, прогрессирующую потерю процессов контроля качества и накопление дисфункциональных органелл, которые непосредственно влияют на популяции кардиомиоцитов, фибробластов и стволовых клеток. Такие стохастические нарушения, инициируемые как внешними, так и внутренними стимулами, в конечном итоге приводят к нарушению сократительной функции, снижению показателей гемодинамики, а также к нарушению регенеративных реакций на травмы и стресс-стимулы [18].

В исследовании [20] показано влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ). В исследование включено 93 больных с ФП, перенесших КЭИ. Пациенты разделены на две группы: основную группу, в которой все больные (n=48) получали антикоагулянты, и группу сравнения (n=45), в которой антикоагулянты были назначены, но пациенты их не принимали.

Длительность наблюдения составила  $180,5 \pm 5,5$  дня. За это время пациенты дважды посетили врача: первый визит — исходно, второй визит — через 24 нед. Всем пациентам выполняли объемную сфигмографию. Определяли уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов. Оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1. Полученные результаты свидетельствуют, что все пациенты основной группы и группы сравнения имели высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии. У пациентов обеих групп выявлено изменение всех морфометрических и функциональных параметров сердца. Отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, принимающих антикоагулянты, показатели, отражающие артериальную жесткость, имели статистически значимую положительную динамику. У больных основной группы отмечена значимая корреляция уровня артериального давления с индексом аугментации. Через 6 мес наблюдения у больных основной группы установлена сильная корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и всеми показателями ЭД. Через 24 нед. в обеих группах зарегистрировано 12 (12,9%) летальных исходов: 3 (6,25%) в основной группе и 8 (17,8%) в группе сравнения. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии [21].

*Новая ядерная медицина: радиопротекторная фармацевтика и нутрициология,  
радиомодуляторы и радиомитигаторы*

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

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

– радиомитигаторы — противолучевые препараты, которые реализуют свой эффект на системном уровне путем ускорения пострадиационного восстановления

радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов, применяемые в том числе, в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения как лекарственные средства неотложной и ранней терапии радиационных поражений;

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

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

Классификация нейромедиаторов и нейромодуляторов основана на их химической природе. Выделяют две группы нейромедиаторов [22]: 1) аминокислоты:  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, глутамат и аспартат; 2) биогенные амины.

Нейромодуляторы, в свою очередь, подразделяются на четыре большие группы [22]: 1) нейропептиды (эндорфин, мет-энкефалин, кальцитонин, вещество Р) образуются из крупных белковых молекул-предшественников. Из одного белка может быть образовано более одного нейропептида. В одной клетке может одновременно присутствовать более одного нейропептида, нередко выступая в роли комедиатора; 2) производные жирных кислот (эйкозаноиды и арахидоновая кислота) принимают участие в регуляции реакции воспаления, лихорадки и др.; 3) пурины и пиримидины (внеклеточные АТФ, АДФ, аденин, а также УТФ и УДФ); 4) газообразные вещества (NO, CO и H<sub>2</sub>S) характеризуются отсутствием специфических механизмов накопления и хранения внутри клетки, а также отсутствием специфических рецепторов на постсинаптической мембране.

Актуальность проблематики связана, с быстрым применением ядерной энергии и радиологических технологий в национальной экономике. Воздействие облучения вызывает серьезные повреждения организма человека, а для медицинской защиты требуются радиозащитные средства. Поиск безопасных и эффективных радиозащитных агентов является ключом к ядерной чрезвычайной ситуации. Недавно Toll-подобные рецепторы (TLR) и путь сигнала, чувствительного к кислороду RHD-NIF, были широко изучены для радиозащиты. В этой области достигнут значительный прогресс, и был найден ряд радиозащитных агентов. Имеются достижения в полученных результатах радиозащитных ролей сигнального пути TLR и сигнального пути RHD-NIF и выявлены общие принципы разработки новых радиозащитных агентов. Эти результаты предоставят возможности для разработки новых стратегий предотвращения травм, вызванных ионизирующим излучением (ionizing radiation) (ИИ/IR), в событиях общественного здравоохранения [23].

С развитием ядерной энергетики и радиологических технологий в народном хозяйстве и военной сфере риск радиационного поражения людей значительно возрастает. Аварии атомных электростанций и облучающих устройств могут вызвать тяжелые последствия для



здоровья населения. Кроме того, возрастает потенциальный риск локальной ядерной войны и ядерного терроризма, что выдвигает новые требования к медицинской защите.<sup>4</sup> Медикаментозная терапия и профилактика являются основным выбором для повреждения, вызванного ИИ/IR. Поиск безопасных и эффективных радиозащитных средств является ключом к ядерной аварийной ситуации [23].

*Механизм IR-индуцированных повреждений  
и общие принципы разработки новых радиозащитных средств:*

Воздействие значительной дозы IR всего тела вызывает острый лучевой синдром (ARS). Возникновение APC-сложный процесс. После воздействия IR макромолекулы, такие как ДНК и белки в клетках, могут быть непосредственно ионизированы и возбуждены или косвенно атакованы свободными радикалами. В результате повреждения макромолекул вызывают клеточные нарушения, такие как остановка клеточного цикла и апоптоз клеток. Когда повреждение клетки превышает ее способность к восстановлению, клетка, по-видимому, умирает. Кроме того, гибель клеток вызывает дисфункцию тканей или органов и в конечном итоге приводит к APC [23].

Радиационные контрмеры — это радиопротекторные средства, снижающие вредное воздействие ионизирующего излучения. Они имеют широкий спектр применения, простирающийся от защиты нормальных тканей онкологических больных во время лучевой терапии до защиты людей после радиологических или ядерных аварий. Несмотря на скрининг тысяч природных и синтетических соединений, лишь немногие нашли место в клинике с ограниченной переносимостью. Поэтому механистическое понимание имеет важное значение при разработке более подходящих и индивидуальных средств радиационной контрмеры [24].

Радиопротекторы разнообразны и действуют через широко варьирующие механизмы, которые можно классифицировать по 10 категориям [24]: 1) удаление свободных радикалов; 2) усиление репарации ДНК; 3) синхронизация клеток; 4) модуляция редокс-чувствительных генов; 5) модуляция факторов роста и цитокинов; 6) ингибирование апоптоза; 7) перепрофилирование препарата; 8) взаимодействие и хелатирование радионуклидов; и терапевтические методы регенерации тканей, такие как 9) генная терапия; 10) терапия стволовыми клетками.

Наиболее распространенным механизмом радиопротекции является удаление свободных радикалов, тогда как модуляция факторов роста, цитокинов и редокс-генов становятся эффективными стратегиями [24]. Разрабатываются и могут быть применены в ближайшем будущем генные и стволовые клеточные терапии в качестве терапевтических радиационных контрмер для минимизации побочных эффектов радиационного воздействия путем регенерации тканей [24].

Разработка защитных средств против вредных излучений была предметом исследований на протяжении десятилетий. Однако эффективные (идеальные) радиопротекторы и радиометигаторы остаются нерешенной проблемой. Поскольку вызванное ионизирующим излучением повреждение клеток в первую очередь связано со свободными радикалами, радикальные поглотители перспективны в качестве потенциальных радиопротекторов. Ранняя разработка таких агентов была сосредоточена на синтетических соединениях тиола, например, амифостине (2-(3-аминопропиламино) этилсульфанилфосфоновой кислоте), одобренном в качестве радиопротектора [25].

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, США), но для ограниченных клинических показаний и не для неклинических применений. На сегодняшний день ни одно новое химическое вещество не было одобрено FDA в качестве контрмеры против радиации при остром лучевом синдроме (ARS) [25].

Все одобренные FDA радиационные контрмеры (filgrastim, рекомбинантная форма ДНК естественного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, G-CSF; пегфилграстим, пегилированная форма рекомбинантного человеческого G-CSF; сарграмостим, рекомбинантный гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GM-CSF) классифицируются как радиомигаторы [25].

Облучение является эффективным методом лечения рака. Помимо лечебных эффектов излучений, ионизирующие излучения взаимодействуют с биологическими системами и генерируют активные формы кислорода, которые мешают нормальному клеточному процессу. Предыдущие исследования проводились только на нескольких синтетических радиопротекторах, главным образом из-за некоторых ограничивающих эффектов. Нутрицевтики действуют как эффективные радиопротекторы для защиты тканей от вредного воздействия радиации. Основным механизмом радиопротекции нутрицевтиков является удаление свободных радикалов, в то время как другие стратегии включают модуляцию путей сигнальной трансдукции, таких как MAPK (JNK, ERK1/2, ERK5 и P38), NF-κB, цитокины и экспрессия их белковых регуляторных генов [26]. Радиопротекторные эффекты нутрицевтиков, включая витамин E, C, сероорганические соединения, фенилпропаноиды и полисахариды — природные объекты защищают от радиационно-индуцированного повреждения ДНК, посредством антиоксидантной защиты и радиопротекторного молекулярного механизма нутрицевтиков, путей репарации ДНК, противовоспалительного, иммуномодулирующего эффектов и регенерации кроветворных клеток [26].

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 [27]. 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 [27]. Флавоноиды показали многообещающие результаты для радиопротекции и могут вводиться в более высоких дозах с меньшей токсичностью [27]. 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 [27].

Почти с самого раннего использования ионизирующего излучения многие в радиационном сообществе работали над защитой нормальных тканей от нежелательного

радиационного повреждения или спасением их от последствий воздействия. Однако, несмотря на более чем столетие таких исследований, цели не были достигнуты и только постепенные успехи, и, с уверенностью, не было найдено прямой панацеи [28].

Радиопротекторные агенты уменьшают повреждение ДНК, о чем свидетельствуют результаты *in vitro*, *in vivo* и в рандомизированных контролируемых исследованиях на людях [29]. Их использование в клинической медицине для уменьшения повреждения ДНК и перекисного окисления липидов может привести к снижению канцерогенеза и тератогенеза и может улучшить заболеваемость и смертность пациентов. Хотя радиопротекторы теоретически должны снижать канцерогенез и тератогенез, мы не смогли найти долгосрочных исследований, которые показали бы, что радиопротекторы предотвращают долгосрочные стохастические эффекты радиационного воздействия (например, рак). Одна из областей интереса заключается в том, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [29]. Это наблюдение говорит о том, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторный эффект. Многие из агентов, которые были исследованы и признаны обладающими радиопротекторным потенциалом, являются недорогими и хорошо переносимыми. Хотя многие из радиопротекторов, могут усиливать естественные антиоксиданты или выступать в качестве прямых поглотителей свободных радикалов, это не единственный механизм, с помощью которого ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК и клеток. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных механизмов радиопротекции, которые могут помочь нам лучше идентифицировать радиопротекторные агенты. В то время как долгосрочные исследования должны быть проведены для установления клинической ценности использования радиопротектора в условиях медицинской визуализации, вред и стоимость добавления этих агентов незначительны [29].

#### *Медицинская визуализация: безопасность современной медицинской диагностики*

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

Медицинская визуализация стала центральным компонентом современной медицинской диагностики. За последние 10 лет более широкое использование рентгеновских исследований и компьютерной томографии (КТ) привело к соответствующему увеличению воздействия ионизирующего излучения на пациентов, повышая осведомленность общественности о его вредных последствиях. Несмотря на заметное снижение дозы облучения, связанное с отдельными сканированиями, увеличение использования медицинской визуализации является основным фактором радиационного облучения и радиационно-ассоциированной патологии. Ионизирующее излучение оказывает немедленное, измеримое вредное воздействие на клетки, включая увеличение активных форм кислорода (АФК), генерацию одноцепочечных разрывов ДНК (SSB) и двухцепочечных разрывов ДНК (DSB). Альтернативно, предложено использовать различные агенты для модуляции повреждения клеток, связанного с радиационным воздействием. Например, постулируется, что антиоксиданты или соединения, повышающие уровень глутатиона, могут снижать повреждение ДНК, теоретически снижая канцерогенез после облучения. Хотя многие исследования продемонстрировали потенциальные преимущества для различных агентов, радиопротекторные соединения обычно не вводятся пациентам до или после медицинской визуализации.

Ионизирующее излучение широко используется в медицинской диагностике, терапии рака и имеет дополнительное промышленное применение. Известные опасности, связанные с воздействием ионизирующего излучения на человека, включают: индукцию клеточной гибели, генетические мутации и канцерогенез. В дополнение к прямым клеточным эффектам радиационное воздействие также может повреждать клетки путем генерации активных форм кислорода (т. е. перекиси водорода, гидропероксидов липидов, супероксида, гидроксида, гидрида и пероксинитрита). Активные формы кислорода (АФК) образуются, когда ионизирующее излучение поглощается небольшими молекулами, в первую очередь водой, окружающей клеточные биомолекулы. Эти АФК реагируют с клеточным содержимым, включая ДНК и белки.

Клетка реагирует на повышенную концентрацию свободных радикалов, вырабатывая природные антиоксиданты (включая супероксиддисмутазу, глутатион, каталазу), которые могут минимизировать или устранить индуцированное свободными радикалами повреждение клеточных структур (Рисунок 4).

Глутатионпероксидаза в первую очередь катализирует превращение гидроксид-ионов в воду. Супероксиддисмутазы преобразует ионы супероксида в перекись водорода, которая затем превращается каталазой в кислород и воду. Супероксиддисмутазы существуют в нескольких различных изоформах, каждая из которых специализирована на определенных участках клетки. При воздействии повышенных уровней ионизирующего излучения в клетке повышается экспрессия антиоксидантных ферментов. Однако, когда уровень АФК подавляет эти клеточные защитные силы, клетка будет поддерживать повреждение (дозозависимым образом), которое может привести к канцерогенезу, тератогенезу, некрозу или апоптозу (Рисунок 5).

Ионизирующее излучение индуцирует повреждение клеточных структур двумя основными способами: прямое повреждение ДНК и генерацию свободных радикалов, содержащих реактивные молекулы. Свободные радикалы образуются в результате взаимодействия ионизирующего излучения с небольшими молекулами кислорода (включая воду).

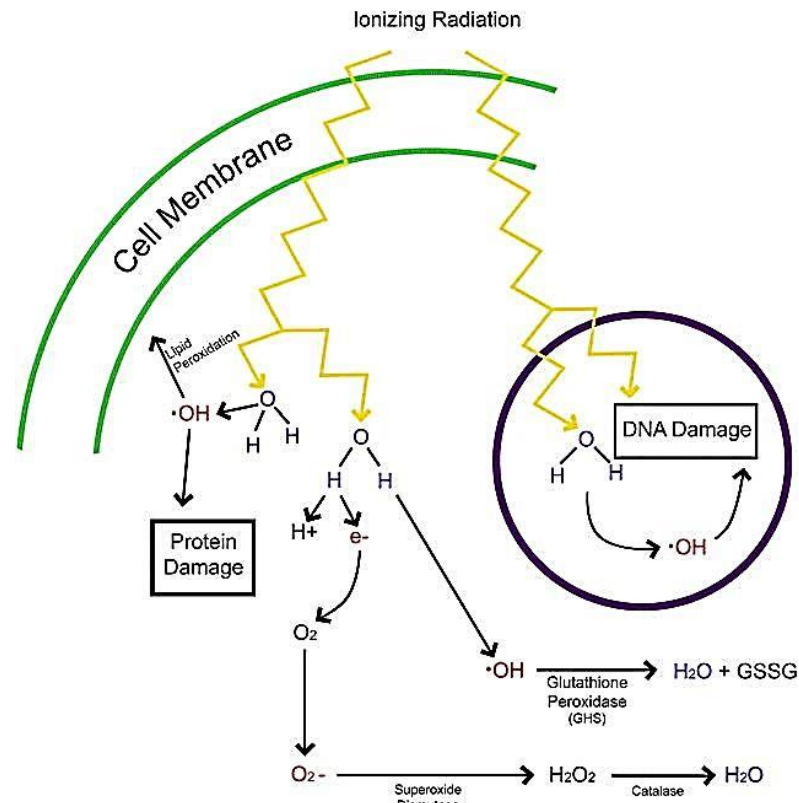


Рисунок 4. Генерация активных форм кислорода (АФК) в ответ на ионизирующее излучение [30]

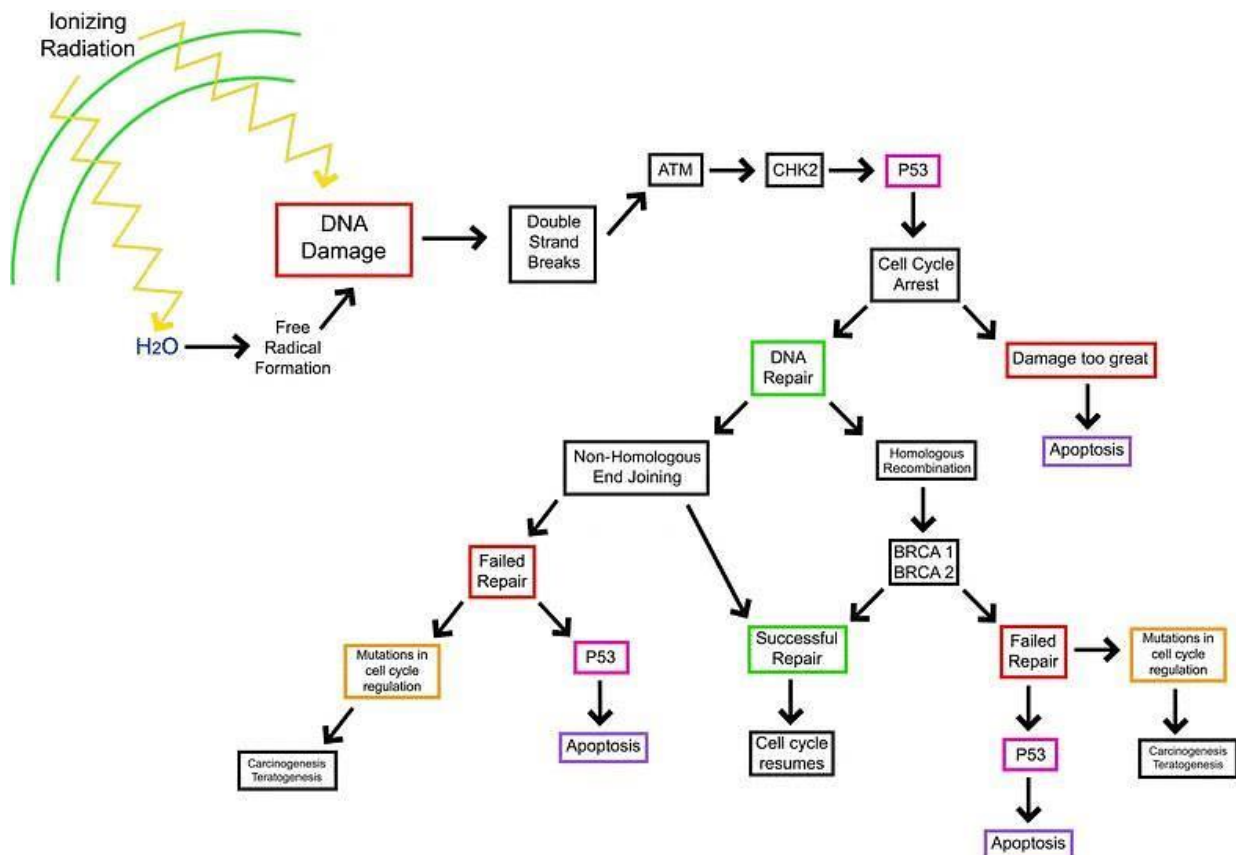


Рисунок 5. Нижестоящие молекулы и эффекты после повреждения ДНК ионизирующим излучением [30]

Эти взаимодействия обычно образуют гидроксид и генерируют свободные электроны. Свободные электроны могут затем взаимодействовать с внутриклеточным кислородом с образованием супероксида. Свободные радикалы, генерируемые ионизирующим излучением, могут вступать в реакцию с ДНК, липидными мембранами и белками, вызывая повреждение и/или дисфункцию различных клеточных структур.

Клетка имеет механизмы, предназначенные для смягчения и управления повреждением от свободных радикалов. Ионы гидроксида восстанавливаются ферментом глутатионпероксидазой, а ионы супероксида восстанавливаются до перекиси водорода супероксиддисмутазой. Перекись водорода, генерируемая супероксиддисмутазой, используется каталазой для генерации воды. Значительное повреждение клеточных структур происходит, когда индуцированная ионизирующим излучением генерация радикалов опережает способность клетки очищать эти реактивные молекулы.

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

Ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК как прямо, так и косвенно. Непрямое повреждение происходит через связанное с радиацией образование свободных радикалов. Двухцепочечные разрывы (ДСП) являются наиболее распространенной формой повреждения ДНК, связанной с ионизирующим излучением. После генерации DSB запускается каскад ферментативных процессов, позволяющих репарацию ДНК или индуцировать апоптоз. Этот процесс включает активацию p53 и индукцию остановки клеточного цикла. Если повреждение превышает способность клетки к самовосстановлению, произойдет либо апоптоз, либо некроз. Альтернативно, существуют два общих механизма репарации DSB: негомологичное концевое соединение и гомологичная рекомбинация. При гомологичной рекомбинации ферменты BRCA 1 и BRCA 2 активируются и инициируют репарацию. Если ремонт успешен, клеточный цикл может возобновиться. Если гомологичная рекомбинация не удалась, клетка, скорее всего, подвергнется апоптозу. Важно отметить, что сбой этих процессов в настройке значительных мутаций в регуляции клеточного цикла или апоптотического пути может привести к канцерогенной трансформации. При негомологичном соединении концов, как следует из названия, негомологичные концы соединяются вместе, чтобы смягчить повреждение ДНК.

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

линии лейкозных, молочных и эпидермоидных клеток, а также ингибирующую рост активность в некоторых линиях раковых клеток человека. При введении ресвератрола перед облучением повреждение ДНК и гибель колоний были увеличены в клетках глиобластомы, обработанных ресвератролом, по сравнению с контролем. Показано, что ресвератрол связывается с HIF1- $\alpha$  в гипоксических условиях (часто встречается при опухолевом росте), что приводит к стабилизации p53 и снижению функции васкулогенного VEGF [30].

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

Снижение апоптоза и улучшение выживаемости клеток соответствовали снижению генерации АФК по сравнению с контролем без ИФ. Предположили, что снижение апоптоза связано с уменьшением АФК. На рисунке 6 представлен обзор клеточного цикла и включены предлагаемые эффекты радиопротекторных агентов, обсуждаемых в этом обзоре. Ресвератрол был одним из наиболее широко изученных в этой области, оказывая влияние на экспрессию циклина и, следовательно, прогрессирующее клеточного цикла. Было также показано, что он индуцирует p53 [30].

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

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

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

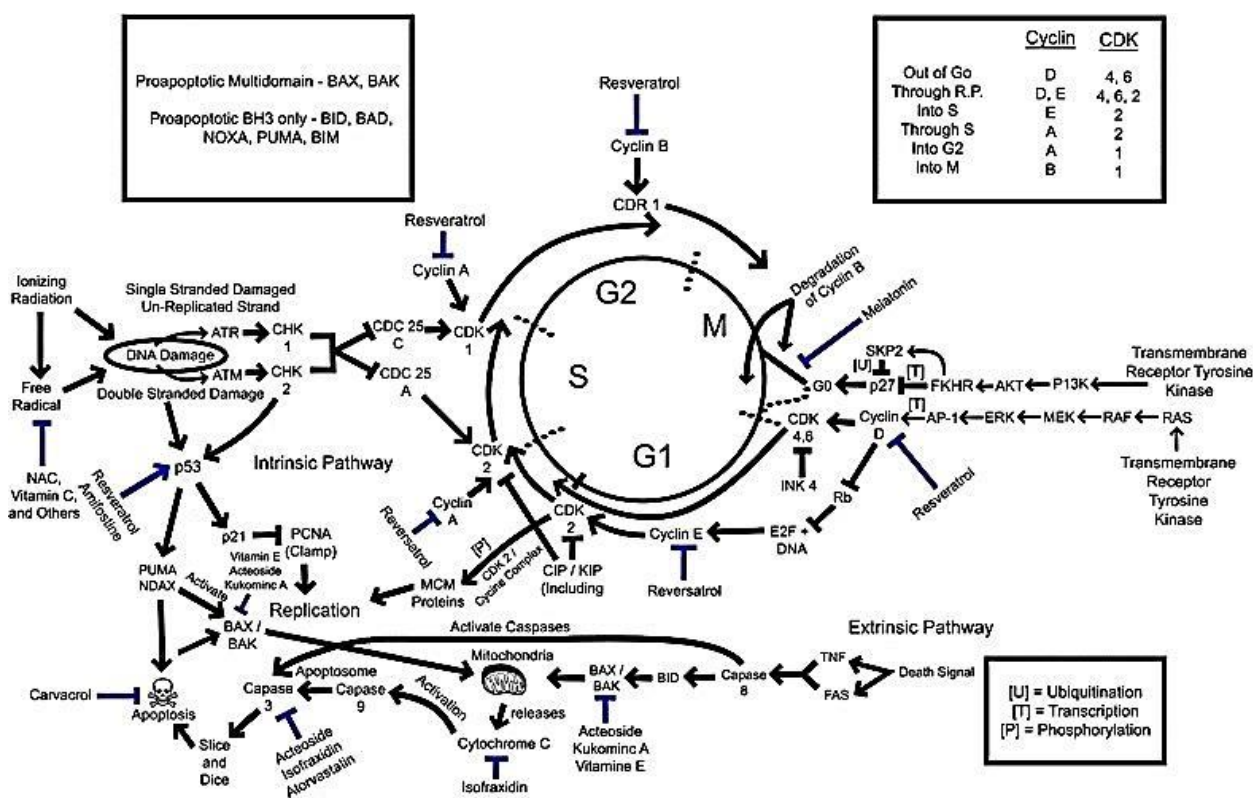


Рисунок 6. Предлагаемые эффекты радиопротекторных агентов в клеточном цикле [30]

Это наблюдение говорит о том, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторный эффект. Многие из агентов, которые были исследованы и признаны обладающими радиопротекторным потенциалом, являются недорогими и хорошо переносимыми. Хотя многие из радиопротекторов, обсуждаемых в этой статье, могут усиливать естественные антиоксиданты или выступать в качестве прямых поглотителей свободных радикалов, это не единственный механизм, с помощью которого ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК и клеток. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных механизмов радиопротекции, которые могут помочь нам лучше идентифицировать радиопротекторные агенты. В то время как долгосрочные исследования должны быть проведены для установления клинической ценности использования радиопротектора в условиях медицинской визуализации, вред и стоимость добавления этих агентов незначительны [30].



*Биохимические классы радиопротекторов: настоящее и будущее*

Поиск эффективных радиопротекторов для защиты от радиационно-индуцированной токсичности, вызванной плановым или случайным облучением, все еще продолжается во всем мире. Несмотря на десятилетия исследований и разработок широко различных биохимических классов природных и производных соединений, безопасный и эффективный радиопротектор в значительной степени не разработан. В исследовании [30] дана оценка доказательства радиопротекторных свойств классических тиолов, витаминов, минералов, диетических антиоксидантов, фитохимикатов, ботанических и бактериальных препаратов, ДНК-связывающих агентов, цитокинов и хелаторов, включая адаптогены. Там, где была продемонстрирована радиопротекция, соединения показали умеренные дозовые модифицирующие факторы в диапазоне от 1,1 до 2,7. На сегодняшний день лишь немногие соединения нашли путь к клинике с ограниченным запасом назначения дозы из-за побочных эффектов. Большинство из этих соединений (амифостин, филгратин, пегфилграстим, сарграмостим, палифермин, рекомбинантный флагеллин сальмонелл, прусская синь, йодид калия) действуют главным образом через очистку свободных радикалов, модуляцию окислительного стресса, трансдукцию сигнала, пролиферацию клеток или усиливают элиминацию радионуклидов. Однако прогресс в радиопротекции остается затрудненным из-за низкого предела толерантности. Будущая разработка более эффективных радиопротекторов требует соответствующего нетоксичного соединения, модельной системы и биомаркеров радиационного воздействия. Они важны для проверки эффективности радиопротекции физиологических тканей во время лучевой терапии и полевого применения в случаях ядерных событий [31].

Желаемые свойства радиопротектора включают: низкую токсичность в терапевтических концентрациях, способность уменьшать повреждение многих органов с помощью фактора снижения высоких доз, экономичность, обильное и пероральное введение. Радиопротекторы в широком смысле подразделяются на три группы: радиопротекторы, смягчители радиации и терапевтические агенты. Исторически сложилось так, что радиопротекторы относятся к агентам, которые защищают организмы от клеточных и молекулярных повреждений во время облучения, преимущественно путем усиления механизма антиоксидантной защиты за счет удаления свободных радикалов. Смягчители представляют собой агенты, вводимые после облучения, но до появления симптомов, и в целом защищают организм, усиливая репарацию ДНК, клеточную сигнализацию и модулируя тиолово-редокс-систему клеток. Лучевые терапевтические агенты вводят после появления симптомов для регенерации тканей путем стимуляции деления функциональных неповрежденных клеток. Альтернативно, радиопротекторы также классифицируются как радиопротекторы, адаптогены и абсорбенты. Радиопротекторы состоят из антиоксидантных и сульфгидрильных соединений. Адаптогены — это соединения, которые повышают радиорезистентность, действуя как стимулятор защитной системы путем усиления антиоксидантов и репарации. Наконец, абсорбенты — это соединения, которые, вероятно, будут действовать как хелатирующие агенты для защиты человека от проглоченных радионуклидов [30].

Хотя радиопротекторы могут быть сгруппированы в радиопротекторы, смягчители радиации и терапевтические агенты или альтернативно в радиопротекторы, адаптогены и абсорбенты, не существует единой системы, которая могла бы однозначно классифицировать различные соединения. Нет сомнений в том, что число агентов, изученных на предмет их радиопротекторного потенциала, чрезвычайно велико. Здесь мы стремились представить

всеобъемлющий, но краткий текущий отчет об этих разнообразных соединениях. Мы оценили доказательства их радиопротекторной эффективности и будущие разработки в этой области. Поэтому в этом обзоре мы сгруппировали известные радиопротекторы в соответствии с их биохимическими классами наряду с потенциальными клиническими применениями, как показано в схематическом представлении (Рисунок 7) [31]. Для оценки радиопротекторной способности эффективность различных радиопротекторов выражается в терминах дозимодифицирующего фактора (ДМФ). ДМФ или восстановительный коэффициент определяется как отношение доз облучения, вызывающих аналогичные эффекты в присутствии или отсутствии соединения. Поскольку эксперимент на человеке невозможен, исследования проводились с использованием культур клеток *in vitro* и моделей животных *in vivo*. 30-дневная выживаемость облученных мышей считается конечной точкой золотого стандарта для проверки эффективности радиопротектора [31].

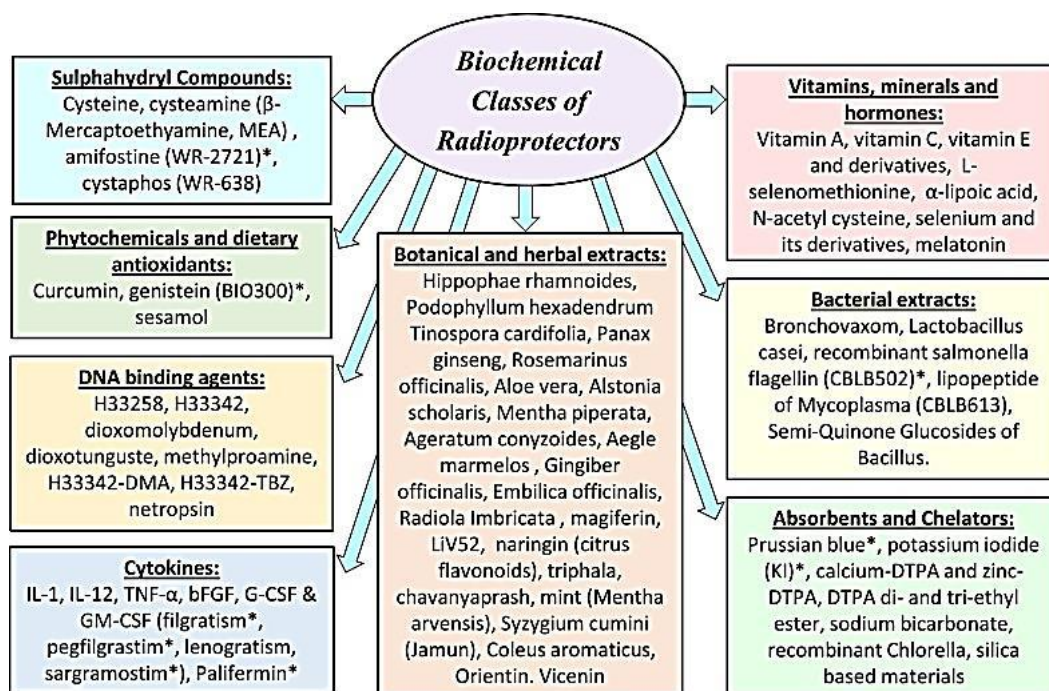


Рисунок 7. Схема различных классов радиопротекторов [31]

Амифостин (этиол) специально одобрен FDA в качестве радиопротектора, который предотвращает кумулятивную токсичность нормальных тканей, связанную с лечением рака, и предлагает значительное снижение радиационно-индуцированной ксеростомии у пациентов с лучевой терапией головы и шеи.

Генистеин (BIO300) в настоящее время имеет статус исследуемого нового препарата (IND) в качестве радиопротектора нормальных тканей для профилактики острых лучевых синдромов.

Neupogen (filgrastim), Neulasta (pegfilgrastim) и Leukine (sargramostim) для улучшения нейтропении, вызванной лечением рака, эти соединения в настоящее время исследуются в качестве агентов противодействия радиации.

Палифермин (Kerivance) является одобренным FDA рекомбинантным производным фактора роста кератиноцитов человека (KGF), который используется для лечения мукозита полости рта у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Рекомбинантный флагеллин сальмонеллы CBLB502 (Entilimod) одобрен FDA в качестве препарата вне этикетки, который может использоваться во время ядерных или радиологических аварий для защиты от острых радиационных синдромов.

Радиогазда и йодид калия (KI) являются одобренными FDA декорпорирующими агентами для увеличения скорости элиминации радионуклидов при внутреннем загрязнении.

#### *Фармакология природных радиопротекторов*

В исследовании [32] представлены механизмы проверенных радиопротекторов, начиная от очистки от свободных радикалов (наиболее известный механизм радиопротекции) и заканчивая молекулярной радиопротекцией (например, повышением экспрессии белков теплового шока). Наконец, мы обсуждаем природные соединения с радиопротекторными свойствами в контексте этих механизмов.

Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения больных раком. Около 60% всех больных раком получают ионизирующее излучение (ИИ/IR) в рамках своего терапевтического режима. В то время как ИИ/IR является мощным инструментом для уничтожения раковых клеток, он также токсичен для нормальных клеток и вызывает повреждение клеток и нежелательные побочные эффекты. ИК воздействует на биологические молекулы как прямо, так и косвенно. Прямые эффекты опосредуются прямым взаимодействием ИК с отдельными фрагментами ДНК, а косвенные эффекты возникают через активные формы кислорода АФК, продуцируемые из молекул, окружающих ДНК. Поскольку биологические системы содержат 75–90% воды, косвенный эффект возникает в результате реакции продуктов радиолиза воды (ОН: гидроксильные радикалы, сольватированные электроны и атомы водорода) с ДНК. Гидроксильный радикал обладает высокой реакционной способностью, обладает мощным окислительным действием и может диффундировать, вступая в реакцию со всеми компонентами клетки (Рисунок 8).

ДНК, липиды и белки являются основными мишенями для гидроксильных радикалов. Высвобождение связанных с повреждением молекул и цитокинов или хемокинов в ответ на повреждение ДНК, генерацию АФК и апоптоз, вызванные ИИ/IR, активируют иммунную систему и вызывают воспаление. Эта иммунная активация приводит к острой воспалительной фазе, которая характеризуется усиленным провоспалительным ответом. Индукция воспаления и репарации после IR сопровождается гибелью митотических клеток и последующим высвобождением цитокинов и факторов роста, что приводит к хронической фазе повреждения IR. Многие заболевания связаны с IR-реакциями, в том числе вызванными острой фазой повреждения (воспаление органов) или хронической фазой повреждения (фиброз, атрофия, повреждение сосудов, бесплодие и вторичные злокачественные новообразования) (Рисунок 8) [32].

Прямое действие опосредуется взаимодействием вторичного электрона, возникающего в результате поглощения рентгеновского фотона, с ДНК. Непрямое действие опосредуется взаимодействием вторичного электрона с молекулой воды с образованием АФК, которые индуцируют повреждение ДНК [32].

Радиационные эффекты обычно делятся на острые, или ранние, и поздние эффекты, которые индуцируются после начальных реакций на излучение (Рисунок 9). Они демонстрируют различные паттерны реакции на дозы облучения. Острые эффекты возникают в результате гибели большого количества клеток в ткани с быстрыми темпами оборота и происходят в течение нескольких дней или недель после облучения.

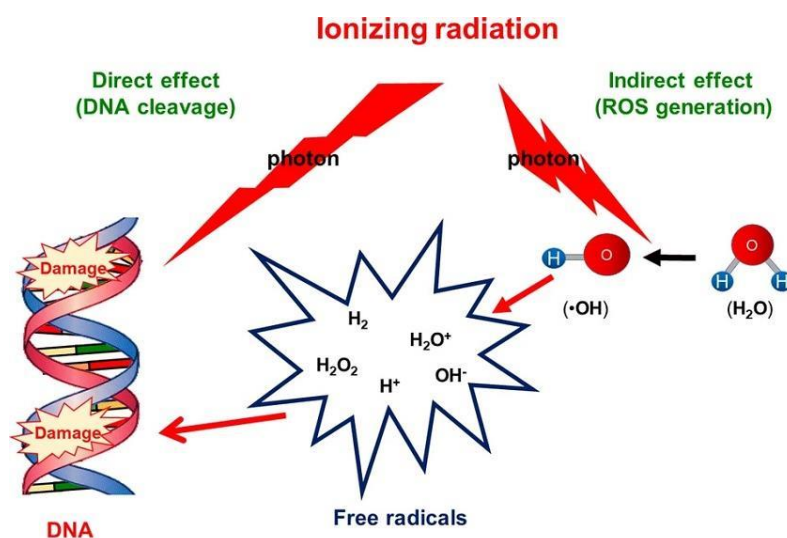


Рисунок 8. Прямое и не прямое действие излучения [32]

Поздние эффекты возникают от месяцев до лет после облучения в тканях с медленным оборотом клеток и обычно являются стойкими и прогрессирующими. Двухцепочечная ДНК dsDNA, ssDNA однонитевая ДНК, ROS реактивные формы кислорода, RNS реактивные формы азота.

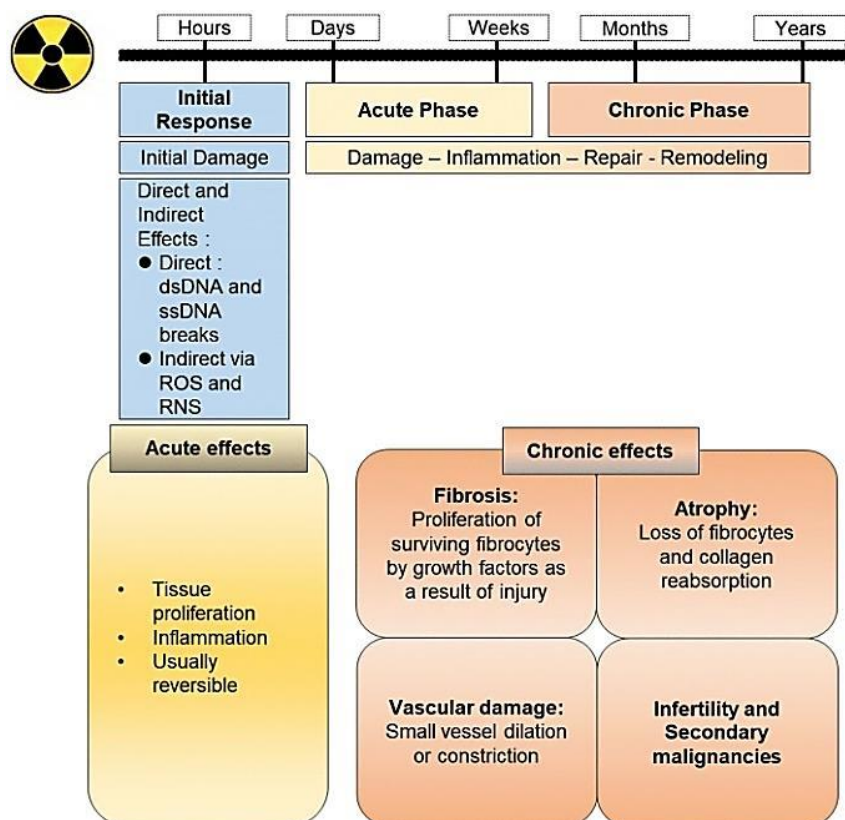


Рисунок 9. Острые и поздние эффекты радиационного воздействия [32]

Существует значительный интерес к защите нормальных клеток от IR. В дополнение к технологическим улучшениям в доставке и точности IR, фармакологические агенты используются в качестве альтернативы для снижения токсичности для нормальных тканей. Исследовательская программа IR Национального института рака предложила следующую

фармакологическую классификацию агентов с защитными свойствами ИР в зависимости от времени введения: (а) защита, (б) смягчение и (с) терапевтические агенты.

Идеальный радиопротектор должен предотвращать прямое острое или хроническое воздействие на нормальную ткань, легко распределяться без токсичности и не защищать опухоли от ИР. Радиопротекторы используются в качестве профилактической стратегии против химических эффектов в соответствии с предложенной классификацией. Их вводят перед лучевой терапией или ИР-облучением для предотвращения возникновения острых или хронических эффектов. Смягчители уменьшают ИР-воздействие на нормальные ткани до появления симптомов и вводятся во время или вскоре после лучевой терапии или ИР-облучения. Наконец, терапевтические агенты используются для лечения после ИР для уменьшения вредных или хронических эффектов и вводятся после появления симптомов.

Терапевтические средства первоначально разрабатывались в случае случайного ИР-облучения и позже были адаптированы для лечения острых или хронических эффектов после ИР-облучения (Рисунок 10) [32].

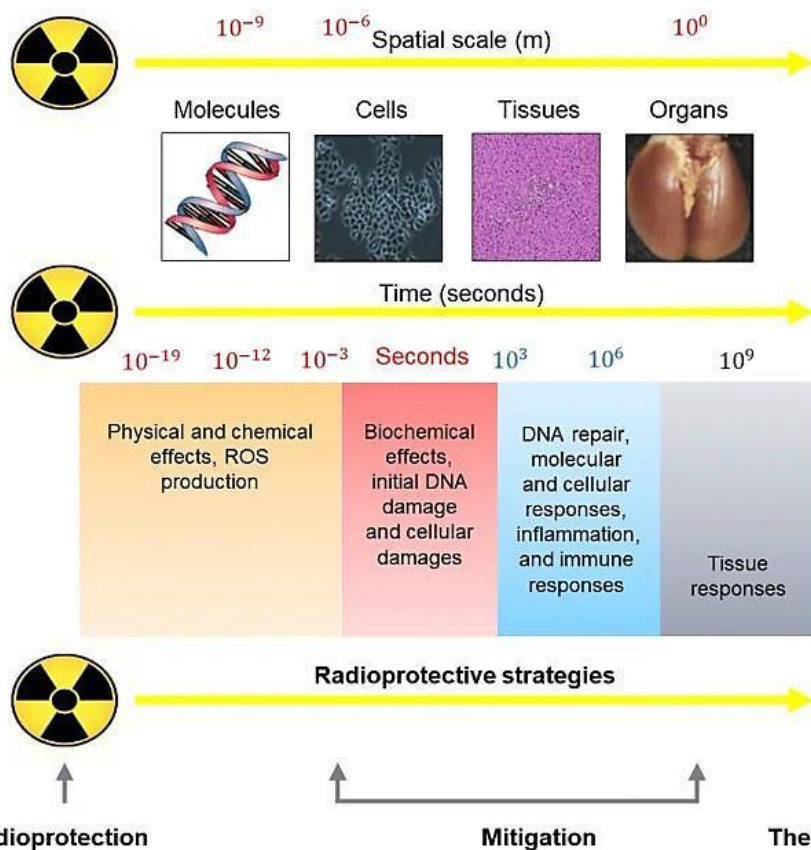


Рисунок 10. Фармакологическая классификация агентов с радиационно-защитными свойствами [32]

Радиопротекторы классифицируются в зависимости от того, когда они вводятся в отношении излучения и/или его эффектов. Радиопротекторы вводят перед облучением для предотвращения возникновения острых или поздних эффектов. Смягчители уменьшают действие радиации на нормальные ткани до возникновения синдрома лучевой эмерджентности. Терапевтические агенты вводят после облучения для лечения поздних эффектов. Природные соединения с радиопротекторными эффектами происходят через различные механизмы, такие как очистка от свободных радикалов, противовоспаление,

содействие репаративной активности, регенерация кроветворных клеток и воздействие на молекулярные уровни. Механизмы радиопротекторов участвуют в радиационной реакции и репарации повреждений тканей, которые могут быть потенциальными фармакологическими мишенями для разработки идеальных радиопротекторов. DSB double strand break, SSB single strand break, WBC лейкоциты, эритроциты RBC (Рисунок 11).

Идеальный радиопротектор должен быть легкодоступным, доступным по цене и не приводить к серьезной токсичности в широком диапазоне доз. Он также должен демонстрировать отсутствие кумулятивных эффектов от повторных обработок, быть способным к пероральному введению, оказывать защитное действие на широко распространенные системы органов и демонстрировать эффективность для различных типов излучения (X, гамма, электронное и нейтронное). Наконец, он должен обладать разумным фактором снижения дозы и способностью действовать через несколько механизмов. В настоящее время разрабатывается большое количество фармакологических средств для предотвращения, смягчения или лечения IR-индуцированной токсичности. Несмотря на то, что использование радиопротекторов является очень перспективным подходом как для случайного, так и для терапевтического воздействия, никакие доступные радиопротекторы не способны полностью предотвратить токсичность, связанную с IR. Поэтому использование природных соединений может быть хорошей стратегией в разработке идеальных радиопротекторов [32].

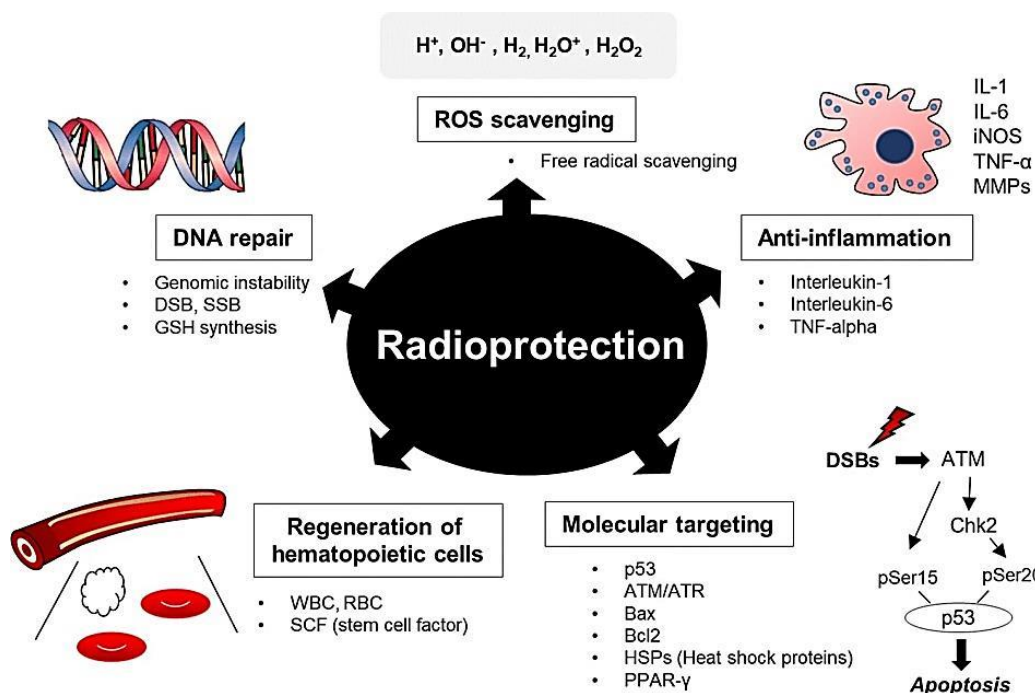


Рисунок 11. Обзор клеточных механизмов природных соединений с радиопротекторными эффектами [32]

Учитывая насущную потребность в эффективных и безопасных лекарственных ресурсах и широкий спектр обстоятельств, в которых требуются радиопротекторы, будущие усилия по разработке природных радиопротекторов остаются чрезвычайно важными.

### *Влияние активных форм кислорода на продолжительность жизни*

Старение является самым большим фактором риска для множества заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенерацию и рак. Несмотря на

десятилетия исследований, посвященных пониманию старения, механизмы, лежащие в основе процесса старения, остаются не полностью понятыми. Широко принятая свободнорадикальная теория старения (FRTA) предполагает, что накопление окислительного повреждения, вызванного активными формами кислорода (АФК), является одной из основных причин старения. Для определения взаимосвязи между АФК и старением были использованы два основных подхода: сравнительные исследования, которые измеряют результаты, связанные с АФК у видов с разной продолжительностью жизни, и экспериментальные исследования, которые модулируют уровни АФК у одного вида с использованием генетического или фармакологического подхода. Сравнительные исследования показали, что уровни АФК и окислительного повреждения обратно коррелируют с продолжительностью жизни. Хотя эти исследования в целом поддерживают FRTA, этот тип эксперимента может продемонстрировать только корреляцию, а не причинно-следственную связь. Экспериментальные исследования, включающие манипулирование уровнями АФК в модельных организмах, в целом показали, что вмешательства, которые увеличивают АФК, имеют тенденцию уменьшать продолжительность жизни, в то время как вмешательства, которые уменьшают АФК, имеют тенденцию увеличивать продолжительность жизни. Однако есть также множество примеров, в которых наблюдается обратное: повышение уровня АФК приводит к увеличению продолжительности жизни, а снижение уровня АФК приводит к сокращению продолжительности жизни. Хотя эти исследования противоречат предсказаниям FRTA, эти эксперименты были проведены на очень ограниченном числе видов, все из которых имеют относительно короткую продолжительность жизни. В целом, данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между АФК и продолжительностью жизни является сложной, и что АФК могут оказывать как благотворное, так и пагубное влияние на продолжительность жизни в зависимости от вида и условий. Соответственно, взаимосвязь между АФК и старением трудно обобщить по всему древу жизни.

АФК — это высокореактивные кислородсодержащие молекулы, которые являются результатом неполного восстановления молекулярного кислорода в клетке. АФК могут быть свободными радикалами или молекулами, которые способны генерировать свободные радикалы. Свободные радикалы состоят из атомов или молекул с неспаренным электроном во внешней оболочке, что делает их нестабильными и высокореактивными, или, другими словами, склонными к «краже» электронов у других молекул. Свободные радикалы высокореактивны и поэтому, как правило, недолговечны и часто не могут покинуть субклеточное место, где они генерируются, без предварительного уменьшения. Примеры АФК, которые являются свободными радикалами, включают супероксид ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксил ( $HO\cdot$ ), пероксил ( $RO_2\cdot$ ), гидропероксил ( $HO_2\cdot$ ) и алкоксильные радикалы ( $RO\cdot$ ). АФК, которые не являются свободными радикалами, не имеют неспаренных электронов и часто менее реакционноспособны, что позволяет им покидать субклеточное место, где они генерируются, а также проходить через мембраны. Примеры АФК, которые не являются свободными радикалами, включают перекись водорода ( $H_2O_2$ ), 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 12), приводящая к образованию гидроксильного радикала, который действует как мощный окислитель.

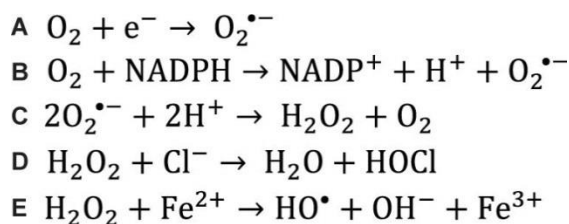


Рисунок 12. Химические реакции, которые генерируют активные формы кислорода [33]

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 [33].

(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 ( $\text{ONOO}^-$ ), который может непосредственно повреждать клеточные компоненты или далее реагировать с образованием других типов RNS. Как и в случае АФК, существуют как свободнорадикальные формы РНС [оксид азота, диоксид азота ( $\text{NO}_2^\bullet$ ), нитратный радикал ( $\text{NO}_3^\bullet$ )], так и нерадикальные формы [пероксинитрит, азотистая кислота ( $\text{HNO}_2$ ), нитрит ( $\text{NO}_2^-$ ), нитрозильный катион ( $\text{NO}^+$ ), нитроксильный анион ( $\text{NO}^-$ ), пероксинитровая кислота ( $\text{ONOOH}$ ), триоксид динитрогена ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )]. Также подобно АФК, РНС может вызывать клеточное повреждение, называемое нитрозативным повреждением, но также играть функциональную роль в клеточной передаче сигналов и защите патогенов [33].

Окислительное повреждение как биомаркер старения. Тенденция свободных радикалов красть электроны, чтобы стабилизировать себя, может быть проблематичной в клетках, где они могут вызывать окислительное повреждение макромолекул, таких как ДНК, белки и липиды. Когда ДНК подвергается воздействию АФК, гуанин модифицируется до 8-оксогуанина (Рисунок 13А), что позволяет ему соединиться с цитозином и аденином. Эта мутация может происходить как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК и может привести к двухцепочечным разрывам (DSB) в ДНК, что приводит к геномной нестабильности. Белки могут быть повреждены, когда боковые цепи аминокислот и обратные кости, особенно в тиолсодержащих остатках цистеина и метионина, окисляются АФК (Рисунок 13В); это может



привести к структурным изменениям белка, которые могут привести к потере функции или использоваться для АФК-опосредованной сигнализации. Кроме того, воздействие липидов АФК приводит к перекисному окислению липидов (Рисунок 13С), что приводит к повреждению клеточных мембран и генерирует реактивные побочные продукты, которые могут еще больше повредить клетку [33].

АФК могут вызывать повреждение основных строительных блоков клетки, включая ДНК, белок и липиды.

А) Повреждение ДНК может происходить в виде двухцепочечных разрывов в результате индуцированного АФК превращения гуанина в 8-оксогуанин. Поскольку 8-оксогуанин может быть неправильно спарен с аденином, могут возникать мутации трансверсии, приводящие к двухцепочечным разрывам после репликации.

В) Белки могут неправильно сворачиваться при воздействии АФК из-за окисления аминокислот цистеина и метионина, а также карбонилирования пептидного остова, что приводит к изменениям молекулярных взаимодействий, которые обычно происходят внутри пептида.

С) Воздействие АФК может вызывать повреждение мембран, когда происходит перекисное окисление липидов в результате образования перекисей липидов и перекисных радикалов липидов, последние из которых могут вызывать дальнейшее окислительное повреждение других липидов.

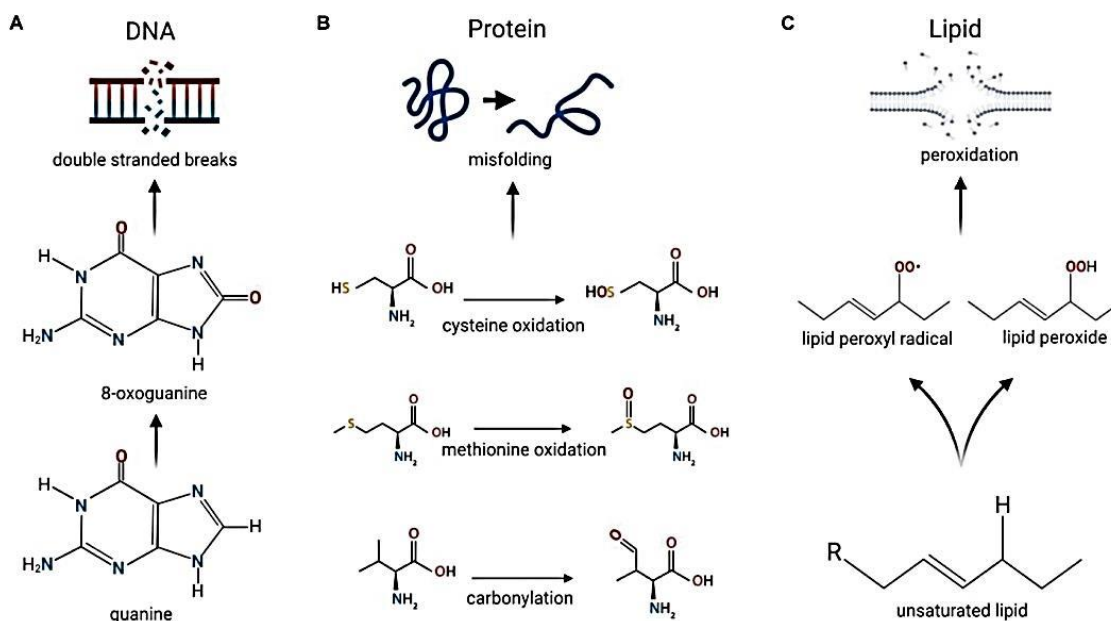


Рисунок 13. Макромолекулярные повреждения, вызванные активными формами кислорода [33]

Теория FRTA соответствует идее, что механизм старения является внутренним, учитывая постоянную эндогенную продукцию АФК в качестве побочного продукта процесса, необходимого для всех известных аэробных организмов.

Митохондриальное дыхание является основным источником АФК в клетке. По мере переноса электронов между комплексами электронной транспортной цепи некоторые из этих электронов могут «просачиваться» наружу, вступая в непосредственную реакцию с кислородом с образованием супероксида (Рисунок 13). Считается, что большая часть утечки

электронов происходит при передаче электронов из комплекса I или комплекса II в комплекс III через убихинон.

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

Существуют также важные немитохондриальные источники АФК в клетке. Например, иммунные клетки атакуют патогены в организме, высвобождая АФК внеклеточно или в фаголизосому, стратегия, называемая дыхательным взрывом (Рисунок 14). АФК, используемые в этой атаке, генерируются мембраносвязанной фагоцитарной оксидазой NADPH, а также локализованной в гранулах миелопероксидазой. NADPH-оксидаза использует электроны, пожертвованные из NADPH, для преобразования молекулярного кислорода в супероксидный анион, в то время как миелопероксидаза (MPO) превращает перекись водорода в кислоту.

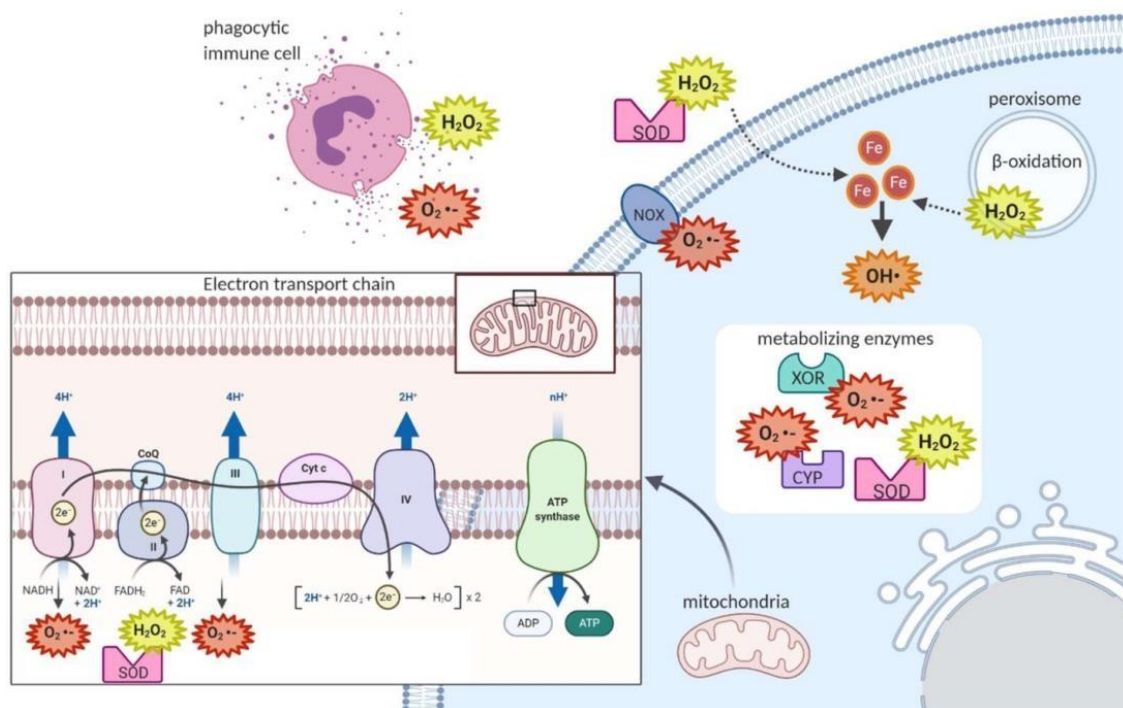


Рисунок 14. Места генерации активных форм кислорода в клетке [33]

Ферменты супероксиддисмутаза (СОД) обнаруживаются в митохондриях, цитоплазме и внеклеточном пространстве. Каталаза (САТ) работает для уничтожения перекиси водорода в

пероксисоме. Пероксид-редуцирующие пероксиредоксины (PRX) присутствуют по всей клетке, особенно в пероксисомах. Также восстанавливающие пероксиды глутатионпероксидазы (GPX) присутствуют в митохондриях и цитоплазме, на плазматической мембране и во внеклеточном пространстве. Белок-защитающие глутаредоксины (GRX) и тиоредоксины (TRX) присутствуют во многих субклеточных местах, включая митохондрии, цитоплазму, ядро и внеклеточное пространство. Глутатион s-трансферазы (GST) расположены в цитоплазме и на плазматической мембране (Рисунок 15).

Важно отметить, что оба фермента признаны играющими важную роль в окислительно-восстановительных сигнальных путях внутри клетки, особенно учитывая их обилие по всей клетке (Рисунок 16).

(А) Тиоредоксин (Trx) использует свой тиолсодержащий активный центр для возврата белков в восстановленное состояние. Затем сам Trx уменьшается селенсодержащим активным центром тиоредоксинредуктазы (TrxR), который, в свою очередь, уменьшается NADPH.

(В) Глутаредоксин (Grx) также использует свой тиолсодержащий активный сайт для уменьшения белков. Затем фермент восстанавливается молекулами 2 глутатиона (GSH), производя дисульфид глутатиона (GSSG). GSSG снижается тиолсодержащим активным центром глутатионредуктазы (GR), который, в свою очередь, снижается NADPH.

(С) Пероксиредоксины (Prx) работают для восстановления перекиси водорода и органических пероксидов с использованием своего тиолсодержащего активного центра. Затем фермент сам восстанавливается Trx или Grx, чтобы вернуться в свое активное состояние.

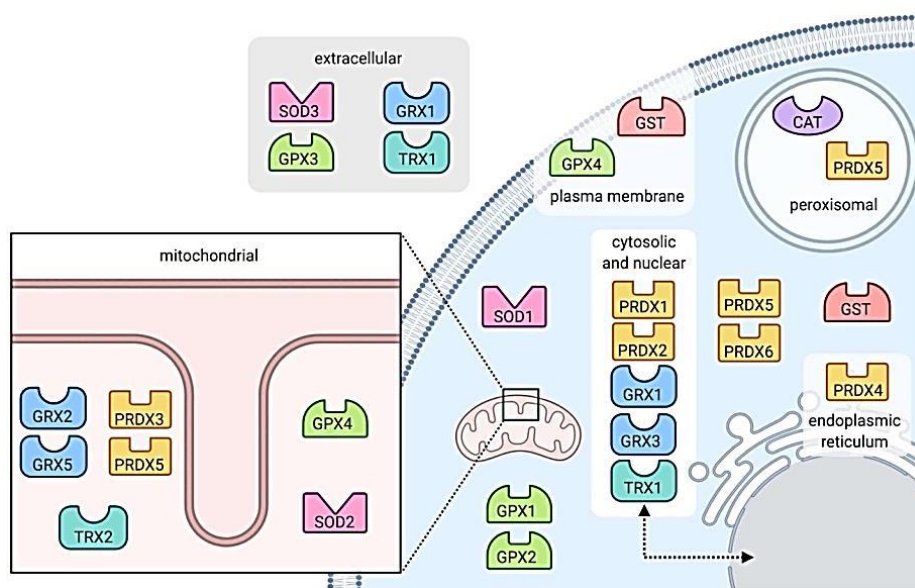


Рисунок 15. Расположение антиоксидантных ферментов внутри клетки [33]

Несмотря на обширные исследования, роль АФК в старении остается не полностью понятной. Хотя сравнительные исследования продемонстрировали отрицательную связь между уровнями АФК и окислительным повреждением, а также продолжительностью жизни, эти корреляции не обязательно подразумевают причинно-следственную связь, и наблюдались исключения из этих отношений. В экспериментальных исследованиях обычно наблюдалось, что манипуляции, которые увеличивают АФК, уменьшают продолжительность жизни, в то

время как манипуляции, которые уменьшают АФК, увеличивают продолжительность жизни [33].

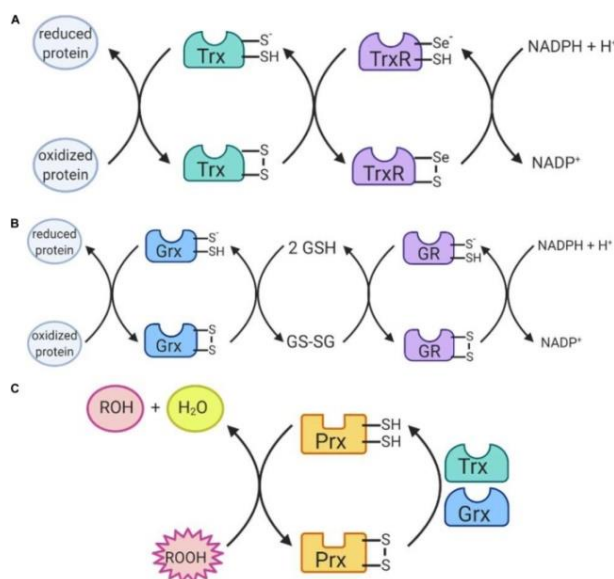


Рисунок 16. Реакции, катализируемые антиоксидантными ферментами II [33]

Однако есть несколько примеров, когда влияние манипуляции на уровни АФК или окислительное повреждение может быть экспериментально отделено от ее влияния на продолжительность жизни. Кроме того, существуют примеры, когда повышение уровня АФК продлевает продолжительность жизни, а снижение уровня АФК сокращает продолжительность жизни. Одним из самых больших ограничений для нашего понимания роли АФК в старении является наша способность измерять АФК. Существует много различных типов АФК, и точная ткань, субклеточное расположение, сроки и уровни АФК действуют, чтобы определить, увеличивают или уменьшают продолжительность жизни АФК. С имеющимися в настоящее время инструментами для измерения АФК и нынешними ограничениями сравнительных и экспериментальных исследований, возможно, невозможно обобщить взаимосвязь между АФК и старением по всему древу жизни [33].

### 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 [34].

Усовершенствован способ определения плотности биоткани в патологическом очаге с помощью ПЭТ [35], содержащего устройство, измеряющее разность частот  $\gamma$ -квантов, одновременно поступающих на детекторы  $\gamma$ -излучения, отличающийся тем, что измеряется максимальная разность частот  $\gamma$ -квантов, одновременно поступающих на детекторы  $\gamma$ -излучения и по этой разности частот на основе эффекта Доплера находится скорость

позитрона и пропорциональная ей плотность биоткани в патологическом очаге. Учитывая, что скорость позитрона пропорциональна плотности ткани, через которую он движется  $\rho \sim V$ , получаем необходимую информацию о плотности ткани в патологическом очаге [35, 36].

Высококчувствительным методом ранней диагностики когнитивных нарушений различной этиологии является определение содержания в ликворе A $\beta$ -42 амилоидного белка и тау-протеина. Для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями амнестического типа характерно уменьшение содержания  $\beta$ -амилоида в ликворе уже на самых ранних стадиях болезни. Полученные значения биомаркеров позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы когнитивных нарушений [35, 36].

*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 [37].

Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [37]. 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 [38–40].

Исследовано [40], 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 [40].

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 В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> (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 (В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, 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) [38]. 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. Ламинин 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 [38–40] 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 [41]. 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 [42]. 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 [42]. 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 [42].

В исследовании [43] 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 [43], 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 [43].

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 [45].



Рисунок 17. Рациональное проектирование наноматериалов для профилактики и лечения различных радиационно-индуцированных заболеваний [43]

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 [45]. Флавоноиды показали многообещающие результаты для радиопротекции и могут вводиться в более высоких дозах с меньшей токсичностью [45]. 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 [45].

*Закключение:* сравнительные многочисленные и многоцентровые исследования показали, что уровни АФК и окислительного повреждения обратно коррелируют с продолжительностью жизни. Хотя эти исследования в целом поддерживают FRTA, этот тип эксперимента может продемонстрировать только корреляцию, а не причинно-следственную связь. Экспериментальные исследования, включающие манипулирование уровнями АФК в модельных организмах, в целом показали, что вмешательства, которые увеличивают АФК, имеют тенденцию уменьшать продолжительность жизни, в то время как вмешательства, которые уменьшают АФК, имеют тенденцию увеличивать продолжительность жизни. Однако есть также множество примеров, в которых наблюдается обратное: повышение уровня АФК

приводит к увеличению продолжительности жизни, а снижение уровня АФК приводит к сокращению продолжительности жизни. Хотя эти исследования противоречат предсказаниям FRTA, эти эксперименты были проведены на очень ограниченном числе видов, все из которых имеют относительно короткую продолжительность жизни. В целом, данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между АФК и продолжительностью жизни является сложной, и что АФК могут оказывать как благотворное, так и пагубное влияние на продолжительность жизни в зависимости от вида и условий. Соответственно, взаимосвязь между АФК и старением трудно обобщить по всему древу жизни.

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

Radioprotectors.org: открытая база данных известных и прогнозируемых радиопротекторов.

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

#### *Выводы:*

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

2. Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [37]. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты.

3. Учитывая насущную потребность в эффективных и безопасных лекарственных ресурсах и широкий спектр обстоятельств, в которых требуются радиопротекторы, будущие усилия по разработке природных радиопротекторов остаются чрезвычайно важными.

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

5. В исследованиях Н. П. Романчук показано, что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных новых нейротехнологий ядерной медицины.

*Список литературы:*

1. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. 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 // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №8. С. 79-83.
5. Дежина И. Г. Котелевцев Ю. В., Пономарев А. К., Нафикова Т. Н., Лысенко А. А., Хайтович Ф. Е., Гаврилова С. И. Технологии восстановления и расширения ресурсов мозга человека: публичный аналитический доклад: Сколковский институт науки и технологий (Сколтех). М.: Лайм, 2020. 256 с.
6. Малашенкова И. К., Хайлов Н. А., Крынский С. А., Огурцов Д. П., Казанова Г. В., Величковский Б. Б., Дидковский Н. А. Уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF у пациентов с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным расстройством // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2016. Т. 116. №3. С. 39-43.
7. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Романов Д. В. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №5. 163-183. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/21>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>

13. 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>
14. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.
15. Булгакова С. В., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Новая личность и нейрокоммуникации: нейрогенетика и нейросети, психонейроиммуноэндокринология, 5Р-медицина и 5G-технологии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №8. С. 202-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/69/26>
16. 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>
17. Zhang W., Song M., Qu J., Liu G. H. Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases // Circulation research. 2018. V. 123. №7. P. 773-786. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312497>
18. Broughton K. M., Wang B. J., Firouzi F., Khalafalla F., Dimmeler S., Fernandez-Aviles F., Sussman M. A. Mechanisms of cardiac repair and regeneration // Circulation research. 2018. V. 122. №8. P. 1151-1163. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586>
19. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Кондурцев В. А., Романчук П. И. Некоторые принципы подбора лекарственных препаратов при комбинированной лекарственной терапии первичной артериальной гипертонии // Врач. 2013. №3. С. 49-51.
20. Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Повереннова И. Е., Романчук Н. П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. №4. С. 25-31. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>
21. Золотовская И. А., Дупляков Д. В., Давыдкин И. Л., Романчук Н. П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий (результаты исследования Алиса) // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017. №3 (14). С. 51-56.
22. Бонь Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы // Вестник НовГУ. Медицинские науки. 2021. Т. 1. №122. С. 6-14. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)
23. Du J., Zhang P., Cheng Y., Liu R., Liu H., Gao F., Liu C. General principles of developing novel radioprotective agents for nuclear emergency // Radiation Medicine and Protection. 2020. V. 1. №03. P. 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.08.003>
24. Mishra K. N., Moftah B. A., Alsbeih G. A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018. V. 106. P. 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.150>
25. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J. I., Soriano J. M., Estrela J. M., Montoro A. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice // Biomedicines. 2020. V. 8. №11. P. 461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>
26. Iqbal S., Shah M. A., Rasul A., Saadullah M., Tabassum S., Ali S., Vargas-De-La-Cruz C. Radioprotective Potential of Nutraceuticals and their Underlying Mechanism of Action // Anti-

Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). 2022. V. 22. №1. P. 40-52. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210223101246>

27. 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>

28. Groves A. M., Williams J. P. Saving normal tissues—a goal for the ages // *International journal of radiation biology*. 2019. V. 95. №7. P. 920-935. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589654>

29. Smith T. A., Kirkpatrick D. R., Smith S., Smith T. K., Pearson T., Kailasam A., Agrawal D. K. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation // *Journal of translational medicine*. 2017. V. 15. №1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>

30. Kamran M. Z., Ranjan A., Kaur N., Sur S., Tandon V. Radioprotective agents: strategies and translational advances // *Medicinal research reviews*. 2016. V. 36. №3. P. 461-493. <https://doi.org/10.1002/med.21386>

31. Mishra K., Alsbeih G. Appraisal of biochemical classes of radioprotectors: evidence, current status and guidelines for future development // *3 Biotech*. 2017. V. 7. №5. P. 1-16. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0925-0>

32. Mun G. I., Kim S., Choi E., Kim C. S., Lee Y. S. Pharmacology of natural radioprotectors // *Archives of pharmacal research*. 2018. V. 41. №11. P. 1033-1050. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1083-6>

33. Shields H. J., Traa A., Van Raamsdonk J. M. Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: A comprehensive review of comparative and experimental studies // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. V. 9. P. 181. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>

34. 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>

35. 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.

36. 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.

37. 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>

38. 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.

39. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886.

40. 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.

41. 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>

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

43. 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>

44. 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://doi.org/10.18632/aging.103815>

45. 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>

#### References:

1. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., & Sirotko, I. I. (2013). Aktivnoe dolgoletie: biofizika genoma, nutrigenomika, nutrigenetika, revitalizatsiya. (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., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Tsirkadiannaya biofizika i neiroplastichnost'. *Zdorov'e i obrazovanie v KhKhI veke*, 18(8), 79-83. (in Russian).

5. Dezhina, I. G. Kotelevtsev, Yu. V., Ponomarev, A. K., Nafikova, T. N., Lysenko, A. A., Khaitovich, F. E., & Gavrilo, S. I. (2020). Tekhnologii vosstanovleniya i rasshireniya resursov mozga cheloveka: publichnyi analiticheskii doklad: Skolkovskii institut nauki i tekhnologii (Skoltekh). Moscow. (in Russian).

6. Malashenkova, I. K., Khailov, N. A., Krynskii, S. A., Ogurtsov, D. P., Kazanova, G. V., Velichkovskii, B. B., & Didkovskii, N. A. (2016). Uroven' provospalitel'nykh tsitokinov i faktora rosta VEGF u patsientov s bolezn'yu Al'tsgeimera i myagkim kognitivnym rasstroistvom. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. CC Korsakova*, 116(3), 39-43. (in Russian).

7. 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>

8. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V. & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the overexcitation of brain structures. *Vrach*, 29(9), 17-20. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>

9. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of data starvation in the peri- and postperinatal period. *Vrach*, (8), 35-36. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
10. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Davydkin, I. L., & Bulgakova, S. V. (2019) Memory impairment in Alzheimer's disease. *Vrach*, (6) 10-13. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
11. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Davydkin, I. (2021). Some aspects of brain function during sleep in older age groups. *Vrach*, 32(6), 13-16. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-03>
12. 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>
13. 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>
14. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965. (in Russian).
15. 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>
16. 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>
17. Zhang, W., Song, M., Qu, J., & Liu, G. H. (2018). Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases. *Circulation research*, 123(7), 773-786. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312497>
18. Broughton, K. M., Wang, B. J., Firouzi, F., Khalafalla, F., Dimmeler, S., Fernandez-Aviles, F., & Sussman, M. A. (2018). Mechanisms of cardiac repair and regeneration. *Circulation research*, 122(8), 1151-1163. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586>
19. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. (2013). Some principles of selection of drugs in combination drug therapy of primary arterial hypertension. *Vrach*, (3). 49-51. (in Russian).
20. Zolotovskaya, I. A., Davydkin, I. L., Poverennova I. E., & Romanchuk N. P. (2016). Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 8(4), 25-31. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>
21. Zolotovskaya, I. A., Duplyakov, D. V., Davydkin, I. L., Romanchuk, N. P. (2017). Influence of anticoagulant therapy on parameters of arterial stiffness in relation to indicators of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation (results of the Alisa study). *Cardiology: news, opinions, training*, 3(14): 51-56.
22. Bon, E. I. (2021). Kharakteristika mediatorov i modulyatorov, ikh biologicheskaya rol' v funktsionirovanii nervnoi sistemy. *Vestnik NovGU. Meditsinskie nauki*, 1(122), 6-14. (in Russian). [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).6-14](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14)

23. Du, J., Zhang, P., Cheng, Y., Liu, R., Liu, H., Gao, F., ... & Liu, C. (2020). General principles of developing novel radioprotective agents for nuclear emergency. *Radiation Medicine and Protection*, 1(03), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.08.003>
24. Mishra, K. N., Moftah, B. A., & Alsbeih, G. A. (2018). Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.150>
25. Obrador, E., Salvador, R., Villaescusa, J. I., Soriano, J. M., Estrela, J. M., & Montoro, A. (2020). Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice. *Biomedicines*, 8(11), 461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>
26. Iqbal, S., Shah, M. A., Rasul, A., Saadullah, M., Tabassum, S., Ali, S., ... & Vargas-De-La-Cruz, C. (2022). Radioprotective Potential of Nutraceuticals and their Underlying Mechanism of Action. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 22(1), 40-52. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210223101246>
27. 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>
28. Groves, A. M., & Williams, J. P. (2019). Saving normal tissues—a goal for the ages. *International journal of radiation biology*, 95(7), 920-935. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589654>
29. Smith, T. A., Kirkpatrick, D. R., Smith, S., Smith, T. K., Pearson, T., Kailasam, A., ... & Agrawal, D. K. (2017). Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>
30. Kamran, M. Z., Ranjan, A., Kaur, N., Sur, S., & Tandon, V. (2016). Radioprotective agents: strategies and translational advances. *Medicinal research reviews*, 36(3), 461-493. <https://doi.org/10.1002/med.21386>
31. Mishra, K., & Alsbeih, G. (2017). Appraisal of biochemical classes of radioprotectors: evidence, current status and guidelines for future development. *3 Biotech*, 7(5), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0925-0>
32. Mun, G. I., Kim, S., Choi, E., Kim, C. S., & Lee, Y. S. (2018). Pharmacology of natural radioprotectors. *Archives of pharmacal research*, 41(11), 1033-1050. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1083-6>
33. 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>
34. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of cognitive brain control. *Bulletin Health and education in the XXI century*, 19(28), 2-8. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
35. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Romanchuk, P. I. Method of determining density of tissue of abnormal focus by using positron emission tomography. Patent 2599192. (in Russian).
36. 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. (in Russian).



37. 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>
38. Romanchuk, N. P. Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobrenenie №2423873. (in Russian).
39. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886. (in Russian).
40. Romanchuk, N. P., Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. Product diet, preventive and functional nutrition for chronic cerebral ischemia. Patent 2489038. (in Russian).
41. 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>
42. Volobuev, A. N., Shterenberg, A. M., & Kuznetsov, P. K. (2020). Some features of an interaction of electromagnetic radiation quanta with a gravitational field and a problem of graviton. *Bulletin of Samara State Technical University. Series Technical Sciences*, 3(28), 90-109. (in Russian). <https://doi.org/10.14498/tech.2020.3.6>
43. 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>
44. 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://doi.org/10.18632/aging.103815>
45. 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>

Работа поступила  
в редакцию 14.03.2022 г.

Принята к публикации  
18.03.2022 г.

Ссылка для цитирования:

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

Cite as (APA):

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>