

УДК 616.83/.85:616.89

https://doi.org/10.33619/2414-2948/87/18

**АЛЬЦГЕЙМЕРА БОЛЕЗНЬ: БИОФИЗИКА, ГЕНЕТИКА, ЭПИГЕНЕТИКА,  
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ, БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ, НУТРИЦИОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ,  
ПРОФИЛАКТИКА И НЕЙРОТРЕНИНГИ**

- ©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, канд. мед. наук, НИИ «Нейронаук» Самарского государственного медицинского университета, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru
- ©**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
- ©**Волобуев А. Н.**, SPIN-код: 3635-5474, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru
- ©**Краснов С. В.**, ORCID: 0000-0001-5437-3062, SPIN-код: 4578-7051, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, krasnovtit@mail.ru
- ©**Середина Г. И.**, Самарский государственный медицинский университет, Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина, г. Самара, Россия, 063gal@gmail.ru
- ©**Зиганшина В. М.**, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, vmziganshina@pharmstd.ru
- ©**Сивакова Е. В.**, Самарский государственный медицинский университет, Клиника «ЕВРАЗИЯ», г. Самара, Россия
- ©**Маслова О. А.**, ORCID: 0000-0003-0406-4100, SPIN-код: 7918-0233, канд. социол. наук, НИИ «Нейронаук» Самарского государственного медицинского университета, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, neurosociologylab@gmail.com
- ©**Пятин В. Ф.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus: 6507227084, SPIN-код: 3058-9038, д-р мед. наук, НИИ «Нейронаук» Самарского государственного медицинского университета, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Pyatin\_vf@list.ru

**ALZHEIMER'S DISEASE: BIOPHYSICS, GENETICS, EPIGENETICS,  
NEUROIMAGING, BIOELEMENTOLOGY, NUTRICOLOGY, TREATMENT,  
PREVENTION AND NEUROTRENCHING**

- ©**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
- ©**Bulgakova S.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com
- ©**Volobuev A.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru
- ©**Krasnov S.**, Samara State Medical University, Samara, Russia, krasnovtit@mail.ru
- ©**Seredina G.**, Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia, 063gal@gmail.ru
- ©**Ziganshina V.**, Samara State Medical University, Samara, Russia, vmziganshina@pharmstd.ru
- ©**Sivakova E.**, Samara State Medical University, EURASIA Clinic, Samara, Russia
- ©**Maslova O.**, ORCID: 0000-0003-0406-4100, SPIN-code: 7918-0233, Research Institute of Neuroscience of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Samara, Russia, neurosociologylab@gmail.com

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

*Аннотация.* Рассматриваемая сложная более чем 115-летняя проблемная парадигма болезни Альцгеймера (Alzheimer's disease) является авторским мультидисциплинарным ответом через призму фундаментально-прикладных алгоритмов/инструментов/технологий на патогенез, диагностику, лечения и профилактику данной нейродегенерации. Мозг *H. 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 за последние 15 лет позволили 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 5Р медицины и технологии 5G. 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. Современные технологии искусственного интеллекта способны на многое, в том числе и прогнозировать когнитивные нарушения и когнитивные расстройства, с помощью комбинированной и гибридной нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др., с целью начала своевременной и эффективной реабилитации мозга *H. sapiens*. Мозг *H. sapiens* — это следующий рубеж для здравоохранения. Слияние комбинированных и гибридных методов нейровизуализации с технологиями искусственного интеллекта, позволяет понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы реабилитации и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья. Тяжесть когнитивных нарушений во многом зависит от времени начала ранней профилактики, тяжести депрессивного расстройства, возраста больного, нейроэндокринной, церебральной и цереброваскулярной патологии.

*Abstract.* The complex more than Alzheimer's disease 115-year-old problem paradigm is an author's multidisciplinary response through the prism of fundamental applied algorithms/tools/technologies to the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of this neurodegeneration. *Homo sapiens* brains are biological, biophysical, neurophysiological and medico-social information exchange paradigms. The achievement of research 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 15 years 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 combined functional and structural neuroimaging. Modern communications are multilevel, multiparadigmatic, and interdisciplinary models of information exchange. Neurogenetics is a center for multidisciplinary and interagency

research using best practices, involving 5P Medicine and 5G technology. In studies, N.P. Romanchuk showed that for the new neurogenesis and neuroplasticity, for the management of human neuroplasticity and biological age, for the modern neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive disorders and cognitive disorders, sufficient functional and energy nutrition of the brain is necessary using modern neurotechnologies of nuclear medicine. Modern artificial intelligence technologies are capable of many things, including predicting cognitive impairment and cognitive disorders, using combined and hybrid neuroimaging, sequencing of a new generation, etc., in order to begin timely and effective rehabilitation of the *H. sapiens* brain. The brain of *H. sapiens* is the next frontier for healthcare. The merger of combined and hybrid neuroimaging methods with artificial intelligence technologies allows us to understand and diagnose neurological disorders and find new methods of rehabilitation and medical and social support that will lead to improved mental health. The severity of cognitive impairment largely depends on the time of early prevention, the severity of depressive disorder, the age of the patient, neuroendocrine, cerebral and cerebrovascular pathology.

*Ключевые слова:* болезнь Альцгеймера, эпигенетика, нутрициология мозга, иммунный гомеостаз, микробиота кишечника.

*Keywords:* Alzheimer's disease, epigenetics, brain nutriciology, immune homeostasis, cognitive decline.

Целью настоящего исследования, являются новые подходы к решению сложной более чем 115-летней проблемной парадигмы болезни Альцгеймера (Alzheimer's disease) с применением современной авторской мультидисциплинарной платформы, через призму фундаментально-прикладных алгоритмов, инструментов или технологий на патогенез, диагностику, лечения и профилактику данной нейродегенерации.

Формирование новой авторской мультидисциплинарной и мультипарадигмальной платформы, через призму фундаментально-прикладных алгоритмов/ инструментов/ технологий на патогенез, диагностику, лечения и профилактику данной нейродегенерации («Альцгеймера болезни»), позволяет стратегически моделировать и прогнозировать время (возраст) наступления когнитивного снижения при болезни Альцгеймера.

В ближайшие годы ученым, исследователям и врачам практикам необходимо решить и (или) ответить на семь главных парадигмальных вопросов рассматриваемой нейродегенерации:

- 1). Возраст наступления когнитивного снижения при болезни Альцгеймера.
- 2). Структурировать заболевания, сопровождающиеся когнитивным снижением.
- 3). Влияние вариабельности мужских и женских половых гормонов на старение организма человека, головного мозга и когнитивный дефицит.
- 4). Новая роль персонизированной генетики и эпигенетики болезни Альцгеймера.
- 5) Кратность диспансерных алгоритмов/ инструментов/ технологий нейровизуализации и нейропсихологического тестирования.
- 6) Классическое применение принципов ведения ЗОЖ, физической активности, лечебной физкультуры, диетического и лечебного питания, функционального и сбалансированного питания, нутрициологии и биоэлементологии мозга *H. sapiens*.
- 7) Ранняя профилактика электромагнитной нагрузки и перегрузки, искусственного интеллекта, виртуальной и дополненной реальности – при прогрессировании индивидуального когнитивного снижения.

Когнитивное здоровье и долголетие становится одной из величайших проблем и достижений качественной жизни *H. 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 за последние 15 лет позволили сформировать систему алгоритмов и инструментов управления нейропластичностью. 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 [1]. В исследовании установлено:

1. Глобальный доступ к медицинской визуализации и ядерной медицине, позволил разработать и внедрению радиопротекторной фармацевтике 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 [3]. 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.

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



природных соединений может быть хорошей стратегией в разработке идеальных радиопротекторов [1].

Современные технологии и инструменты реабилитации больных с когнитивными нарушениями и когнитивными расстройствами имеют множество потенциальных применений для лечения болезни Альцгеймера: оказания медикаментозной и немедикаментозной медицинской помощи, медико-социального и экономического сопровождения - от здорового старения, до ускоренного и патологического старения *H. sapiens* [2].

Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, предусматривает следующие диагностические, лечебные и профилактические направления [2]:

- Генетика (геномные исследования, секвенирование РНК и ДНК нового поколения).
- Эпигенетика (эпигеном и старение, фенотипические исследования и др.).
- Нейропсихологическое тестирование (МОСА, MMSE, Mini-Cog, FAB, TMT, GDS et al.).
- Комбинированная и гибридная нейровизуализация, секвенирование нового поколения.
- Метаболомика, метагеномика, микробиота.
- Сбалансированное, функциональное и безопасное питание.
- Искусственный интеллект, искусственные нейронные сети.
- Биочипирование, нейронные и мозговые чипы.
- Комбинированная и гибридная нейрореабилитация.
- Персонализированное управление возрастом.
- Медико-социальное и экономическое сопровождение при болезни Альцгеймера с помощью бытовых роботов и медицинских биороботов.

Мозг *H. sapiens* работая в режиме гениальности (таланта, креативности) требует создания и поддержания современных нейрокоммуникаций между новой корой и гиппокампом (библиотекой памяти, винчестером памяти), формированием новых структурно-функциональных нейрокоммуникаций в мозг *H. sapiens* которые происходят непрерывно на протяжении всей жизнедеятельности от рождения до сверхдолголетия, и имеют творческие преимущества в эпоху современного нейробыта и нейромаркетинга [3].

Биоэлементология и нутрициология мозга *H. sapiens* XXI века — это комбинированное лечение с применением функциональных продуктов питания (персонализированных по содержанию макро- и микроэлементов, витаминов и клетчатки) и лекарственных препаратов (с положительным влиянием на биомикробиоту) - способных к нормализации патологически измененных биологических ритмов — перспективное направление нейронутрициологии XXI века [4].

Одной из областей интереса является то, что радиопротекторные агенты часто являются фитонутриентами, которые содержатся в хорошо сбалансированной диете, особенно в растительной диете [4]. Это наблюдение предполагает, что только модификация диеты может обеспечить радиопротекторные эффекты.

Нейровизуализация в нейрофармакологии позволяет сформировать доказательную фармакологию, умения грамотного подбора наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств по их фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, взаимодействию лекарственных средств; настороженности к нежелательным лекарственным реакциям при заданной патологии и устранению последствий этих реакций. Категория функциональной визуализации головного мозга используется для диагностики расстройств обмена веществ на самых ранних стадиях развития заболевания [5].

Наиболее развитыми являются диагностические технологии и методики — функциональная и структурная визуализация, биохимическое и генетическое тестирование [5].

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. Современное использование в лечебно-диагностическом процессе наряду с гибридными и комбинированными методами управления «когнитивным мозгом», IT-технологий и автоматического анализа полногеномного секвенирования нового поколения повышают качество оказания медицинской помощи [5].

Современные многочисленные исследования посвящены путям управления нейропластичностью мозга, которые помогут разрабатывать более эффективные стратегии вмешательства для выздоровления (реабилитации), улучшения функций мозга и управления возрастными особенностями мозговой деятельности [5].

Современные нейротехнологии ядерной медицины, новая 5P медицина и 5G технология сделали открытие в решении проблемы болезни Альцгеймера [6]. Пятнадцатилетний авторский опыт внедрения результатов исследований (алгоритмы/инструменты/изобретения) позволили проведению успешной медицинской реабилитации когнитивных нарушений и увеличению (здоровой/качественной/культурной/религиозной) продолжительности жизнедеятельности [6]. Исследования Н. П. Романчук по смягчению влияния циркадианного стресса на здоровое долголетие *H. sapiens* открыли мультидисциплинарные адресные возможности психиатрам, неврологам, кардиологам, эндокринологам и гериатрам. Генетическая и эпигенетическая терапия возрастозависимой эндотелиальной дисфункции при сосудистом старении, является стратегической, в мероприятиях активного долголетия. В исследованиях 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 [6]. В исследовании установлено:

Геном — это «оборудование», с которым мы рождаемся. Наш эпигеном — химические модификации ДНК и связанных с ними белков — является «программным обеспечением», влияющим на экспрессию генов. Оба важны. Эпигеном податлив, и на его состав могут влиять факторы окружающей среды. Практически ничего нельзя сделать, чтобы благоприятно изменить наш геном, существует большой интерес к пониманию факторов, таких как пищевые компоненты, которые способны модифицировать наш эпигеном, чтобы установить «здоровый» транскриптом.

Новый нейрогенез и нейропластичность зависят от достаточного функционального и энергетического питания мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов. Циркадные изменения при болезни Альцгеймера связаны с нарушением сна и включают фрагментацию ночного сна, повышенное бодрствование и снижение уровня дневной активности при дневной дремоте. Специфические изменения сна включают потерю медленного сна и быстрого сна.

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

Сон выполняет восстановительную функцию в мозге и связан с сохранением памяти. Медленный сон - особенно значим для сохранения памяти. Медленные волны, обнаруженные в ЭЭГ, имеют более низкую энергию нейронов, которая более устойчива и благоприятна для

синаптической пластичности и консолидации памяти. Роль системы активатора плазминогена в дисфункции гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера.

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

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

В исследовании [6] были сделаны следующие выводы:

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

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

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

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

Комбинированная медикаментозная платформа и обогащенная биоэлементология и нутрициология (мозга/микробиоты и генома/эпигенома), гибридная нейровизуализация и нейротехнологии ядерной медицины работают как превентивно, так и в долгосрочных программах медицинской реабилитации. Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют стратегическую роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений. Стратегической задачей является профилактика комбинированного суммарного риска воздействия на мозг *H. sapiens*: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины.

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

Исследование «Ранняя диагностика когнитивных нарушений» посвящено актуальной задаче современной медицины – раннему распознаванию когнитивных нарушений. Рассматриваются подходы к диагностике, обсуждаются вопросы патогенеза и систематики когнитивных нарушений, психометрические и патопсихологические методики оценки когнитивных расстройств, подходы к комплексному психофармакологическому лечению и профилактике когнитивных расстройств. Результаты ориентируют врача на использование мультидисциплинарного подхода к пониманию проблемы нейродегенераций и формированию научно-обоснованных алгоритмов ведения таких пациентов [7].

Современная проблема нейродегенерации имеет нейрофизиологическую, биофизическую, геронтологическую, гериатрическую и стратегическую практическую

направленность, поскольку констатация причины заболевания обуславливает выбор адекватного лечения [7].

В исследовании показана роль половых гормонов, которая выходит за рамки регуляции и развития только репродуктивных функций, половые гормоны (эстрогены, андрогены, лютеинизирующий гормон, тестостерон) играют важную роль в поддержании здорового функционирования нейронов головного мозга, в развитии нейрональных сетей и когнитивных процессов. Доказана роль кортизола, эстрогена, тестостерона и окситоцина - в возрастных изменениях функции головного мозга, в частности, в контексте когнитивного и социально-эмоционального старения [8].

Нейродегенеративные и возраст-ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостаза, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты, уровнем и возрастным соотношением женских и мужских половых гормонов [8].

Появляется все больше доказательств того, что дисбаланс в эпигенетических механизмах может быть основой аномальной экспрессии генов, связанных с синаптической пластичностью и памятью, при болезни Альцгеймера, и, что эпигенетические факторы могут быть полезными биомаркерами для диагностики и терапевтическими мишенями для лечения нейродегенерации.

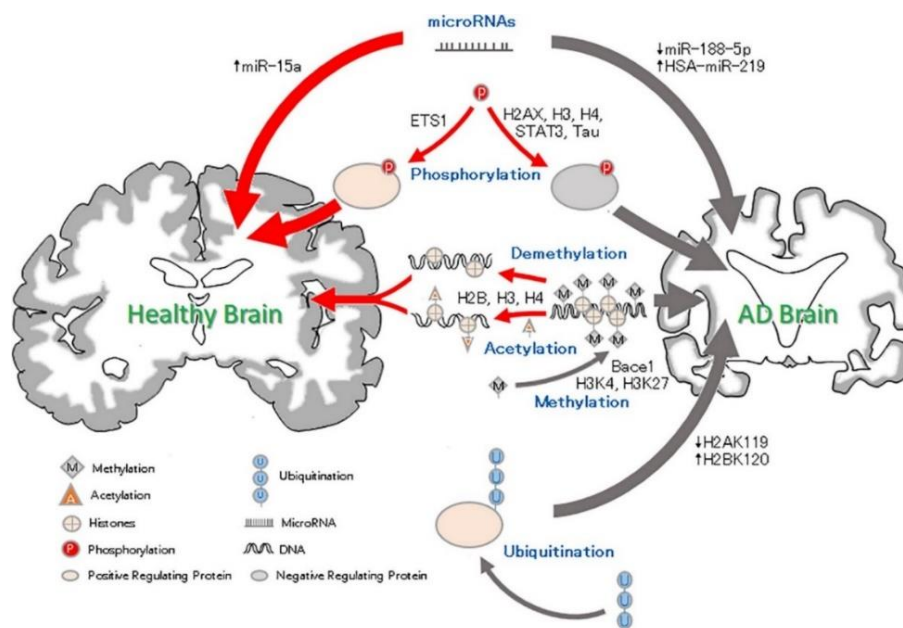


Рисунок 1. Роль эпигенетических факторов при болезни Альцгеймера [9]

Метилирование и ацетилирование: метилирование ДНК приводит к снижению подавления нейродегенеративных генов и влияет на развитие нервной системы (Рисунок 1) [9]. Метилирование гистонов может уплотнять хромосомы, тем самым предотвращая экспрессию связывающих генов. Ацетилирование гистонов приводит к тому, что хроматин становится более открытым, что способствует экспрессии генов. Фосфорилирование: фосфорилирование гистонов H2AXS139 и H3 и H4S473 может привести к нейродегенерации. Фосфорилирование Ets1 обращает вспять патологические изменения при болезни Альцгеймера. Убиквитация:



высокое убиквитинирование H2BK120 и низкое убиквитинирование H2A119 и Trk1 могут быть связаны с патологией болезни Альцгеймера и усугублять процесс нейродегенерации, микроРНК: микроРНК могут ингибировать экспрессию генов. Понижающая регуляция miRNA-188-5p и повышающая регуляция HAS-miRNA-219 могут привести к когнитивным нарушениям, но увеличение miRNA-15a может ингибировать апоптоз нейронов [9].

Некоторые исследования показали, что болезнь Альцгеймера — это не просто прогрессирующее или обостряющееся состояние нормального старения, а вместо этого нарушение регуляции нормального старения, а нормальное старение может обеспечить защиту от болезни Альцгеймера -может быть задействована эпигенетика [10]. Возникновение и развитие болезни Альцгеймера имеют немэнделевскую этиологию, обусловленную как генетическими, так и экологическими факторами модификации [11-13]. У лиц, несущих аутосомно-доминантные мутации болезни Альцгеймера с пенетрантностью, близкой к 100%, развивается деменция в возрасте примерно 30–60 лет [14, 15]. Однако не у всех носителей ε4, которые доживают до преклонного возраста, развивается болезнь Альцгеймера, и эпигеномный фактор, связанный с уменьшенной долей активированной микроглии (микроглиальный эпигеномный фактор 1), по-видимому, снижает риск развития ε4 при болезни Альцгеймера [16]. В головном мозге при болезни Альцгеймера на суб / клеточном уровне происходит нарушение регуляции нескольких молекулярных путей и внутриклеточной передачи сигналов, включая протеолиз Aβ и tau, синаптическую пластичность и гомеостаз, воспалительно-иммунные реакции, липидный и биоэнергетический метаболизм и окислительный стресс [17], и результаты их нарушения из многослойного взаимодействия генетических, биологических и экологических факторов.

Эпигенетические механизмы могут регулировать экспрессию родственных генов на ранней стадии заболевания, и, таким образом, изменение факторов, связанных с развитием заболевания у пациентов с болезнью Альцгеймера, может быть использовано для профилактики и лечения данной нейродегенерации.

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

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

Цереброваскулярное старение можно рассматривать с нескольких точек зрения, включая изменения в плотности сосудов (количество капилляров и артериол), пластичности сосудов (динамическая регуляция плотности или структуры сосудов) и реактивности сосудов (приспособление сосудов к острым метаболическим изменениям, происходящим в тканях).

Основные механизмы контроля в мозговом кровообращении уникальны по сравнению с другими сосудистыми руслами и включают, но не ограничиваются такими особенностями, как гематоэнцефалический барьер, периваскулярная иннервация, внутриклеточная связь между нейронами, периваскулярные глиальные клетки и гладкомышечные клетки, высокая скорость метаболизма тканей, отсутствие аноксической толерантности и наличие коллатеральных артерий [18].

Хрономедицинские технологии — это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных

метиляции ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК, и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения. Эпигенетические механизмы (метиляция ДНК, модификации гистонов, нкРНК) взаимосвязаны и образуют «эпигенетическую сеть». Факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов, некоторые из них оказывают защитное действие, а другие — вредное. Генетические и эпигенетические факторы обеспечивающие долголетие и сверхдолголетие, требуют от человека разумного нового взаимодействия с природой и обществом, и ответственности за будущие здоровые поколения [19].

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

В исследовании [19] доказано что, продолжительность жизни человека в значительной степени определяется эпигенетически. Эпигенетическая информация — обратима, наши исследования дают возможность терапевтического вмешательства при здоровом старении и связанных с возрастом заболеваний [19].

Системная биология, биофизика, физиология и нейрофизиология позволяют выделить многомерные и комбинаторные профили генетических, биологических, патофизиологических и клинических биомаркеров, отражающих гетерогенность нейродегенерации, посредством современных эффективных инструментов анализа регистрации и создания всеобъемлющих карт мозга и записи динамических моделей в разных системах: от молекул, нейронов до областей мозга. Биоинформатика, нейровизуализация и нейрофизиология систем направлена на вычисление нейросетевых моделей взаимосвязи между структурой и динамической функцией в сетях мозга. Структурные и функциональные маркеры мозга устанавливают связь между клиническими фенотипами и молекулярными патофизиологическими механизмами. Фенотипическая изменчивость в настоящее время считается одной из самых больших проблем в геронтологии и гериатрии [20].

Современная нейроэндокринология и клиническая гериатрия с помощью нейросетей, смогут провести своевременную нейровизуализацию, комбинированную терапию / реабилитацию и профилактику нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера. Инновационные методы нейромодуляции в комбинированной нейроэндокринной терапии/реабилитации (медикаментозные, нефармакологические, и др.) прогнозируют защиту старения головного мозга с возрастным переходным периодом со второго уровня когнитивного здоровья на третий. Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий мультимодальный способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *H. sapiens*, в трехуровневой возрастной системе сохранения здоровья: эмоционального, когнитивного, психического. Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека [20].

В настоящее время активно используются нейросети, не только для современной диагностики и профилактики заболеваний в гериатрии, психиатрии и неврологии, а главное — в применении новых методов нейромодуляции в комбинированной терапии

(медикаментозные, нефармакологические, и др.) в клинической гериатрии [21]. Нейрокогнитивные действия половых гормонов осуществляется во взаимодействии нейросетей с когнитивным и висцеральным мозгом, для нейросетевого контроля и многофункционального управления, включая баланс между их уровнями, а также возраст и пол человека. Нейрональное действие половых гормонов представляет собой один из четко определенных патогенетических факторов болезни Альцгеймера и может представлять собой надежду понять нейробиологию и нейробиофизику половой и возрастной зависимости вариабельности в предрасположенности к нейродегенеративным заболеваниям [21]. Болезнь Альцгеймера — это гетерогенное расстройство с множеством вариантов и широким разнообразием проявлений, которое возникает в результате взаимодействия множества этиологических факторов, включая генетические, эпигенетические, экологические и жизненные факторы. Влияния эстрогена, прогестерона и андрогена важные «строительные камни» в патогенезе болезни Альцгеймера, и их влияние в результатах модуляции и развития мозга в различной подверженности пола к заболеванию. Эти половые гормоны, будь то гонадные или нейростероиды, играют важную нейропротекторную роль, влияя на уязвимость человека к развитию болезни Альцгеймера, скорости конверсии умеренных когнитивных нарушений и скорости прогрессирования данной нейродегенерации. Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера, представляет собой сложный и обнадеживающий способ построения стратегии развития персонализированного, нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами *Homo sapiens* [21].

Искусственный интеллект и батареи нейропсихологических тестов: своевременная возможность для пациента с болезнью Альцгеймера и его родственников, волонтеров и «сопровождающих помощников» в принятии решений (действий) возникающих при хроническом патологическом старении [22].

врач и нейрофизиолог: современное решение проблемы реабилитации «когнитивного мозга» *Homo sapiens* с применением с одной стороны, инструментов и технологий искусственного интеллекта, а с другой — мультидисциплинарное взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии [22].

Установлено [22], что функционирование интегрированных нейронных систем путем интеграции и анализа динамической гибридной мультимодальной нейронной информации ЭЭГ и фМРТ, в сочетании с нейропсихологическим тестированием, позволит клиническому врачу гериатру управлять здоровым старением *Homo Sapiens*.

Иммунный гомеостаз — это баланс между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями — является ключевой особенностью в исходе здоровья или болезни. Здоровая микробиота — это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [23]. Механизмы, с помощью которых микробиота может изменять коммуникацию между кишечником и головным мозгом, являются главными из-за воздействия на ось НРА, иммунную систему и нейротрансмиссию. Наличие инновационных технологий, таких как секвенирование следующего поколения и коррелированные инструменты биоинформатики, позволяют глубже исследовать перекрестные нейросетевые взаимосвязи между микробиотой и иммунными реакциями человека.

Функциональные продукты питания, здоровая биомикробиота, здоровый образ жизни и управляемое защитное воздействия окружающей среды, искусственный интеллект и электромагнитная информационная нагрузка / перегрузка — ответственны за работу

иммунной системы человека и ее способности своевременного иммунного ответа на пандемические атаки [23].

Функциональные продукты питания различные по составу, оказывают системное воздействие как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность [23]. Включение в комбинированную схему лечения и профилактики заболеваний — функционального продукта питания обусловлено его сбалансированностью по содержанию микро-и макроэлементов, витаминов и минералов, клетчатки и др., необходимых мужскому и женскому организму человека как для профилактики гормональных нарушений в репродуктивной системе, так и для диетического, профилактического и функционального питания при диссомнии, десинхронозе. В исследовании [24], сделаны следующие выводы:

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

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

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

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

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

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

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

Совершенствование стратегий иммунизации и географического успеха вакцинации, взаимосвязаны с искусственным интеллектом и инновационными инструментами, моделированием и управлением иммунной защитой и индивидуальным иммунным ответом. Мультиомодальные инструменты, биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения создают биомаркеры для управления структурой здоровой биомикробиоты и функционального питания, в зависимости от целевых показателей. Функциональный продукт питания с помощью биомаркеров и технологий искусственного интеллекта является целевой питательной средой как для организма в целом, так и для биомикробиоты в частности [24].



В исследовании [25], показаны достижения цифрового здравоохранения и своевременный переход на платформу 5П-медицины. Современная трансформация 4П в 5П-медицину — это новый подход — прецизионность (точность) — основан на глубоком понимании природы заболеваний и использует новейшие достижения в диагностике, и объединяет опыт классической медицины и современные технологии. Модель 5П-Медицины совместно с новейшими достижениями в медицине — важный шаг в улучшении состояния организма и продлении жизни не только у человека, но и у человечества в целом. 5П Медицина и 5G технологии нейрокоммуникаций — новый уровень нейросетевого взаимодействия гиппокампа и когнитивного здоровья человека. Brain *Homo sapiens* 21 века объединяет внутреннюю и внешнюю многоуровневую информацию в единый алгоритм структурирования, маршрутизации, хранения, а также извлечения информации в настоящем и будущем периоде времени. В новой 5П-медицине здоровье человека становится личным результатом, следствием работы со своим организмом, правильной и своевременной диагностики и профилактических мероприятий. Новая 5П-медицина основана, на глубоком индивидуализированном подходе к пациенту и стремлении профилировать заболевания [25].

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

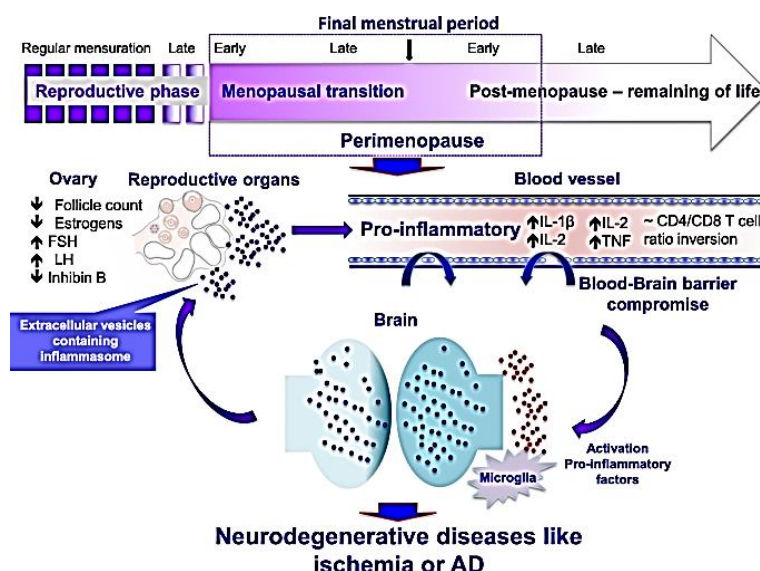


Рисунок 2. Болезнь Альцгеймера и репродуктивное старение в перименопаузе [26]

Перименопауза или менопаузальный переход — период времени, который охватывает последние годы репродуктивной жизни женщины — связан с глубокими репродуктивными и гормональными изменениями в организме женщины и экспоненциально увеличивает риск

церебральной ишемии и болезни Альцгеймера. Хотя наше понимание точных сроков или определения перименопаузы ограничено, ясно, что в перименопаузе есть две стадии. Это ранний менопаузальный переход, когда менструальные циклы в основном регулярные, с относительно небольшими перерывами, и поздний переход, когда аменорея становится более продолжительной и длится не менее 60 дней, вплоть до последнего менструального цикла [26].

Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что перименопауза является провоспалительной и нарушает работу регулируемых эстрогеном неврологических систем. Эстроген является главным регулятором, который функционирует через сеть рецепторов эстрогена подтипов альфа (ER- $\alpha$ ) и бета (ER- $\beta$ ) (Рисунок 2).

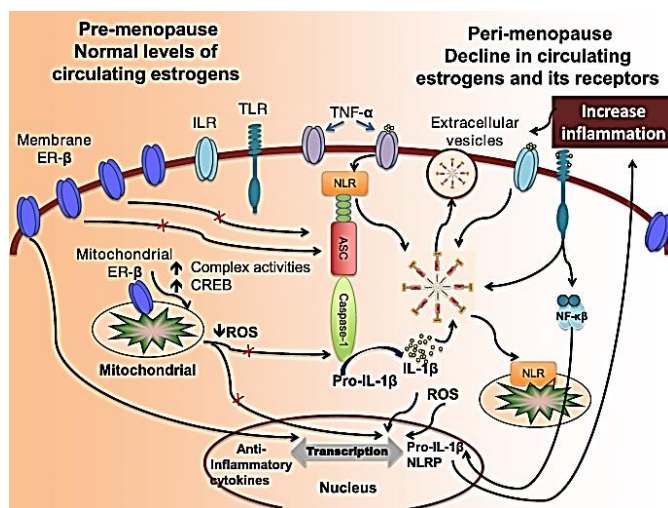


Рисунок 3. Болезнь Альцгеймера и механизм активации инфламмосомы в нейроне во время, пре- и перименопаузы [26]

Исследовано, что бета-рецептор эстрогена регулирует ключевой компонент врожденного иммунного ответа, известный как инфламмосома, а также участвует в регуляции функции нейрональных митохондрий. Показан, переход к менопаузе как воспалительного события с сопутствующим системным и воспалением центральной нервной системы, а также регуляцией врожденного иммунного ответа с помощью ER- $\beta$ -опосредованных механизмов [26].

При переходе от репродуктивного старения к менопаузе недостаточность яичников связана с высвобождением внеклеточных пузырьков, содержащих инфламмосомы, которые могут быть ответственны за системное воспаление низкой степени. Это слабовыраженное воспаление может нарушить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), делая мозг более восприимчивым к воспалению и нейродегенеративным заболеваниям [26].

Предполагаемый механизм активации инфламмосомы в нейроне во время пре- и перименопаузы (Рисунок 3). Во время пременопаузы циклический эстрадиол-17 $\beta$  (E2) поддерживает экспрессию ядерного, мембранного и митохондриального рецептора эстрогена-бета (ER- $\beta$ ), который, в свою очередь, ингибирует активацию инфламмосомы, регулируя функции митохондрий, регулируя биогенез посредством связывания циклического элемента ответа AMP (CREB) и уменьшая митохондриальную реактивную активность. образование форм кислорода (АФК). ER- $\beta$  также увеличивает экспрессию противовоспалительного белка и уменьшает экспрессию провоспалительных белков. Снижение уровня циркулирующего эстрадиола-17 $\beta$  снижает бета-рецептор эстрогена (ER- $\beta$ ), вызывая активацию инфламмосомы активными формами кислорода (АФК).

Инфламмосома активирует прокаспазу-1 в каспазу-1, что приводит к процессингу про-IL-1 $\beta$  в IL-1 $\beta$ . После активации секретируется IL-1 $\beta$ , что приводит к распространению

воспалительной реакции на соседние клетки. Аналогичным образом, секретируются внеклеточные пузырьки, содержащие белки инфламмосомы, что также способствует распространению воспалительной реакции. ASC, связанный с апоптозом спекоподобный белок, содержащий CARD; ER- $\beta$ , бета-подтип рецептора эстрогена; ILR, рецепторы интерлейкина; IL-1 $\beta$ , интерлейкин 1 $\beta$ ; NLR, nod-подобный рецептор; NF- $\kappa$ B, ядерный фактор  $\kappa$ B; АФК, активные формы кислорода; TLR, toll-подобные рецепторы; TNF $\alpha$ , фактор некроза опухоли альфа [26].

Появляется все больше убедительных доказательств того, что снижение уровня эстрогена во время менопаузального перехода приводит к системному воспалительному состоянию. Это состояние характеризуется системными провоспалительными цитокинами, получаемыми из репродуктивных тканей, изменением клеточного иммунного профиля, повышенной доступностью белков инфламмосомы в ЦНС и провоспалительной микросредой, которая делает мозг более восприимчивым к ишемическим и другим стрессорам. Эти провоспалительные процессы, по-видимому, ставят под угрозу роль ER- $\beta$  в защите мозга от ишемического повреждения и нарушают функции митохондрий, которые модулируют активацию инфламмосомы. Это состояние создает предпосылки для нейродегенеративных / нейроваскулярных заболеваний в позднем возрасте с сопутствующей когнитивной дисфункцией или снижением. Использование ER- $\beta$ -селективных агонистов может представлять собой более безопасную и эффективную мишень для будущих терапевтических исследований, чем ER- $\alpha$ -агонист или E2. Активация ER- $\beta$  в головном мозге обеспечивает защиту от ишемии, стимулирует функции митохондрий и ингибирует активацию инфламмосом. Агонисты ER- $\beta$  могут быть более безопасными, поскольку ER- $\beta$  не обладает способностью стимулировать пролиферацию ткани молочной железы или эндометрия. Агонист ER- $\beta$  может воздействовать как на церебро-, так и на сердечно-сосудистую систему, чтобы уменьшить ишемическую нагрузку. Таким образом, передача сигналов ER- $\beta$  является руководством для будущих трансляционных исследований, направленных на снижение когнитивных нарушений и случаев ишемии головного мозга у женщин в постменопаузе, избегая при этом побочных эффектов, вызываемых хроническим лечением E2. Таким образом, модель репродуктивного старения как системной воспалительной фазы жизни имеет решающее значение для понимания неврологических изменений, которые могут происходить у женщин в менопаузе, и для разработки новых терапевтических целей для смягчения заболеваний, связанных с возрастом и репродуктивным старением [26].

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

обсуждаем возможные перекрестные помехи между ER и ERR в поведенческих и физиологических регуляторах [27].

Известно, что эстрогены — это, стероидные гормоны, которые регулируют широкий спектр физиологических функций, включая, но не ограничиваясь этим, репродукцию, физиологию сердечно-сосудистой системы, гомеостатическую регуляцию энергетического баланса, а также различные социальные и обучающие поведения. Традиционно считалось, что действие циркулирующего эстрогена опосредуется главным образом путем связывания с двумя специфическими рецепторами, рецепторами эстрогена  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) и рецепторами эстрогена  $\beta$  (ER $\beta$ ), которые распознают и активируют транскрипцию генов посредством связывания с геномным элементом, называемым элементом эстроген-ответа (ERE), либо в виде гомодимера или гетеродимер с коактиваторами. Примечательно, что помимо их хорошо известной роли в регуляции транскрипции, недавно сообщалось, что эстрогены также быстро активируют внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERKs) в соответствии с новым механизмом действия ERS, а также экспрессией рецептора 30, связанного с G-белком, который является сиротой (GPR30), который функционирует как новый тип ER. Таким образом, даже спустя почти столетие с момента их открытия точные механизмы, с помощью которых эстрогены регулируют различные физиологические функции, все еще не полностью поняты и остаются активной областью исследований [27].

Рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$ , связанные с эстрогеном (ERR $\alpha$  и ERR $\beta$ ), были двумя первыми сиротскими ядерными рецепторами, идентифицированными на основе сходства их последовательности с ER $\alpha$ . Вместе с ER $\gamma$  эти три рецептора входят в подсемейство ERR суперсемейства стероидных ядерных рецепторов III группы. Другие ядерные рецепторы III группы включают глюкокортикоидные, минералокортикоидные, прогестероновые и андрогенные рецепторы, а также ERS. Хотя ERR имеют общие гомологии последовательностей с ERS, эстрогены не являются их естественными лигандами, а ERR проявляют конститутивную активность и могут работать как регуляторы транскрипции в отсутствие лигандов. ERR содержат ДНК-связывающие домены (DBD), составляющие два высококонсервативных мотива цинковых пальцев, которые нацелены на рецептор на определенную последовательность ДНК (TCAAGGTCA), называемую элементом ответа, связанным с эстрогеном (ERRE) [27]. ERR связываются с ERRE в виде мономера или гомодимера или в виде гетеродимера с коактиваторами. В дополнение к ERRE, ERR могут также связываться с ERE и, наоборот, ER $\alpha$ , но не ER $\beta$ , а также могут связываться с ERRE, подразумевая общие транскрипционные сети, управляемые как ERRs, так и ER $\alpha$ . Неудивительно, что во многих тканях как ER $\alpha$ , так и ERR высоко экспрессируются, включая метаболически активные скелетные мышцы, жир и мозг, но координируются ли они и как они контролируют общие и/или отдельные транскрипционные события, остается неясным. По сравнению с ERs наши знания о роли ERR, зависящих от типа ткани и клеток, ограничены. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить транскрипционные сети, управляемые ERR в разных типах клеток, и исследовать, как они будут влиять на физиологию всего тела независимо или в координации с сигналом эстрогена [27].

Хорошо известно [27], что как ERS, так и ERR играют важную роль в физиологических регуляциях благодаря их обильной экспрессии в периферических тканях, особенно для метаболического гомеостаза и энергетического обмена. Все больше данных [27] указывает на то, что мозг также является одной из основных мишеней эстрогена (через ERs) для регулирования различных видов поведения и физиологических функций, включая репродукцию, энергетический гомеостаз, обучение и память. ERR имеют сходство с ERS, но эстроген не является их эндогенным лигандом, и перекрестным помехам между сигнализацией



эстрогена и ERRs уделяется мало внимания. Существующие данные подтверждают идею о том, что передача сигналов эстрогена и ERR могут пересекаться посредством регуляции транскрипции или взаимного связывания с каждым чувствительным элементом или даже межклеточно, посредством регуляции синтеза эстрогена ароматазой. Тем не менее, роли ERR в мозге и функциональная сегрегация изоформ остаются в значительной степени неизвестными. Кроме того [27], функциональные совпадения между ER и ERR практически не затрагиваются на уровне поведения. Исследования профилирования экспрессии генов в периферических тканях и клеточных линиях показывают, что общие гены-мишени для обоих семейств рецепторов могут быть скромными, с высокой степенью независимости. Хотя паттерны экспрессии ERa и ERRa предполагают, что эти два рецептора могут локализоваться в некоторых областях мозга, неясно, в какой степени, если таковые имеются, они имеют общие транскрипционные мишени в мозге. Очевидно [27], что оба семейства участвуют в процессах, важных для функций мозга, таких как синаптическая передача, запуск нейронов и митохондриальный биогенез. Более полное понимание генов-мишеней и перекрестных помех транскрипции между этими рецепторами может дать более глубокое понимание эстрогензависимой и независимой регуляции функций мозга [27].

В настоящее время имеет место [28], клиническое применения эстрогенных растений, для предотвращения нейродегенерации, потери памяти и других симптомов у женщин после менопаузы.

Эстрогены, играют важную роль в поддержании гомеостаза и функции мозга. Дефицит эстрогена в головном мозге вызывает множество нежелательных симптомов, таких как нарушение обучения и памяти, расстройства сна и настроения, приливы и усталость. В поисках терапевтических альтернатив лекарственные растения и специфические синтетические и природные молекулы с эстрогенными эффектами являются альтернативными как для эффективного лечения, так и для профилактики побочных эффектов. На протяжении веков для облегчения симптомов менструации и менопаузы использовались различные растения [28], такие как клюква, имбирь, хмель, расторопша, красный клевер, шалфей лекарственный, соя, черный кохощ, тернера диффузная, ушува и Витекс. Эстрогенные лекарственные растения оказывают фармакологическое воздействие на когнитивные нарушения, вызванные дефицитом эстрогена во время менопаузы и старения [28].

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 [29].

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 [29].

Сравнительные многочисленные и многоцентровые исследования показали, что уровни АФК и окислительного повреждения обратно коррелируют с продолжительностью жизни. Хотя эти исследования в целом поддерживают FRTA, этот тип эксперимента может продемонстрировать только корреляцию, а не причинно-следственную связь. Экспериментальные исследования, включающие манипулирование уровнями АФК в модельных организмах, в целом показали, что вмешательства, которые увеличивают АФК,

имеют тенденцию уменьшать продолжительность жизни, в то время как вмешательства, которые уменьшают АФК, имеют тенденцию увеличивать продолжительность жизни. Однако есть также множество примеров, в которых наблюдается обратное: повышение уровня АФК приводит к увеличению продолжительности жизни, а снижение уровня АФК приводит к сокращению продолжительности жизни. Хотя эти исследования противоречат предсказаниям FRTA, эти эксперименты были проведены на очень ограниченном числе видов, все из которых имеют относительно короткую продолжительность жизни. В целом, данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между АФК и продолжительностью жизни является сложной, и что АФК могут оказывать как благотворное, так и пагубное влияние на продолжительность жизни в зависимости от вида и условий. Соответственно, взаимосвязь между АФК и старением трудно обобщить по всему древу жизни.

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

Идеальный радиопротектор должен быть легкодоступным, доступным по цене и не приводить к серьезной токсичности в широком диапазоне доз. Он также должен демонстрировать отсутствие кумулятивных эффектов от повторных обработок, быть способным к пероральному введению, оказывать защитное действие на широко распространенные системы органов и демонстрировать эффективность для различных типов излучения (X, гамма, электронное и нейтронное). Наконец, он должен обладать разумным фактором снижения дозы и способностью действовать через несколько механизмов. В настоящее время разрабатывается большое количество фармакологических средств для предотвращения, смягчения или лечения IR -индуцированной токсичности. Несмотря на то, что использование радиопротекторов является очень перспективным подходом как для случайного, так и для терапевтического воздействия, никакие доступные радиопротекторы не способны полностью предотвратить токсичность, связанную с IR. Поэтому использование природных соединений может быть хорошей стратегией в разработке идеальных радиопротекторов [1-8, 30].

Глобальный доступ к медицинской визуализации и ядерной медицине, позволил разработке и внедрению радиопротекторной фармацевтике и диетологии [1, 30].

Современные нейротехнологии ядерной медицины, новая 5P Medicine and 5G technology сделали открытие в решении проблемы болезни Альцгеймера [1]. Десятилетний авторский опыт внедрения результатов исследований (алгоритмы/инструменты/изобретения) позволили проведению успешной медицинской реабилитации когнитивных нарушений и увеличению (здоровой/качественной/культурной/религиозной) продолжительности жизнедеятельности. Исследования Романчук Н. П. по смягчению влияния циркадианного стресса на здоровое долголетие Homo sapiens открыли мультидисциплинарные адресные возможности психиатрам, неврологам, кардиологам, эндокринологам и гериатрам [1]. Генетическая и эпигенетическая терапия возрастозависимой эндотелиальной дисфункции при сосудистом старении, является стратегической, в мероприятиях активного долголетия. Исследуется увеличения комбинированного суммарного риска на мозг Homo sapiens: патологического ускоренного старения мозга, церебрального COVID-19 воздействия, технологий ядерной медицины. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение

достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности. Комбинированная медикаментозная платформа и обогащенная биоэлементология и нутрициология (мозга/микробиоты и генома/эпигенома), гибридная нейровизуализация и нейротехнологии ядерной медицины работают как превентивно, так и в долгосрочных программах медицинской реабилитации [26]. Культурная парадигма здоровья мозга НОМО SAPIENS в десятилетнем исследовании «Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация» активизирует проникновение эволюционных и социально-когнитивных нейрокоммуникаций мозга человека в современные нейротехнологии ядерной медицины, новую 5P Medicine and 5G technology [6].

Продолжающемся исследовании [6] следующих стратегических научно-практических направлений, установлено следующее: программа лечения и профилактики когнитивных нарушений и когнитивных расстройств «Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина (БАЯМ-365/22/77)» обеспечивает работу квалифицированного РАЗУМА, сопровождает создание и совершенствование не только когнитивного потенциала МОЗГА, но и управление когнитивной реабилитацией при болезни Альцгеймера. Эффективность стратегических мероприятий когнитивной реабилитации напрямую зависит от биоплатформы здоровой микробиоты и синхронизации работы «висцерального и когнитивного мозга». Нейросоциологическое и нейроэкономическое сопровождение новой когнитивной реабилитации при болезни Альцгеймера потребует реинкарнации информационного взаимодействия современного ЧЕЛОВЕКА в процессе всей жизнедеятельности [6].

Структурно-функциональное и когнитивное развитие нового мозга Homo Sapiens потребует количественного и качественного обеспечения технологий и инструментов в «адресной» доставке к нейрокоммуникативным «винчестерам» памяти наноматериалов биоэлементологии и нутрициологии мозга, фармакологии и радиобиологии [30]. В исследованиях Романчук Н.П. показано, что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины. Нейрогенетика, комбинированные и гибридные нейросетевые технологии нейровизуализации, 5P Medicine and 5G technology, нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности на биоплатформе здоровой микробиоты обеспечат синхронизацию работы «висцерального и когнитивного мозга» в стратегических мероприятиях когнитивной реабилитации [30].

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

Стероидные гормоны, рецепторы стероидных гормонов и нижестоящие сигнальные пути в мозге меняются с возрастом и способствуют прогрессированию заболевания. Эстроген и прогестерон — это, два стероидных гормона, которые снижают кровообращение и работу мозга во время менопаузы [28]. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), который играет важную роль в нейропротекции, быстро снижается в сыворотке крови после менопаузы [31].

Эстроген может также влиять на сигналы NMDA—рецепторов посредством взаимодействия с метаболитными глутаматными рецепторами (mGluR) [31].

Комбинация эстрогенов, IGF-1 или других нейротрофических факторов в определенные временные интервалы, например, в период легких и умеренных когнитивных нарушений,

предшествующей тяжелой нейродегенерации, может обеспечить терапевтическую стратегию у пациентов с болезнью Альцгеймера в постменопаузе [31].

Доказана роль кортизола, эстрогена, тестостерона и окситоцина - в возрастных изменениях функции головного мозга, в частности, в контексте когнитивного и социально-эмоционального старения [8].

Нейродегенеративные и возраст-ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостазиса, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты, уровнем и возрастным соотношением женских и мужских половых гормонов [8].

Таким образом, биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, являются самыми сильными синхронизирующим сигналами для циркадианной системы и оптимальной работы *Homo sapiens* brain. Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Половые гормоны оказывают многочисленные защитные и антиоксидантные действия во взрослом мозге, увеличивая нервную функцию и устойчивость и способствуя выживанию нейронов. По мере старения организма происходит относительно быстрая потеря гормонов яичников у женщин после менопаузы и постепенное, но действительно значительное снижение тестостерона у мужчин. Репродуктивное старение как у мужчин, так и у женщин оказывает негативное влияние на нервную функцию и представляет собой значительный возрастной фактор риска нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера. Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека. Время начала терапии экзогенными эстрогенами также высоко достоверно ассоциировалось с риском деменции: если заместительная гормональная терапия начиналась в первые 5 лет после наступления менопаузы, риск развития болезни Альцгеймера был существенно ниже. Комбинация эстрогенов, IGF-1 или других нейротрофических факторов в определенные временные интервалы, например, в период легких и умеренных когнитивных нарушений, предшествующей тяжелой нейродегенерации, может обеспечить терапевтическую стратегию у пациентов с болезнью Альцгеймера в постменопаузе. Кроме того, эстрогены действуют в головном мозге, регулируя широкий спектр поведения и физиологических функций у обоих полов.

Биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, являются самыми сильными синхронизирующим сигналами для циркадианной системы и оптимальной работы *Homo sapiens* brain [32]. Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека [32]. Половые гормоны оказывают многочисленные защитные и антиоксидантные действия во взрослом мозге, увеличивая нервную функцию и устойчивость и способствуя выживанию нейронов [32].

По мере старения организма происходит относительно быстрая потеря гормонов яичников у женщин после менопаузы и постепенное, но действительно значительное снижение тестостерона у мужчин. Репродуктивное старение как у мужчин, так и у женщин



оказывает негативное влияние на нервную функцию и представляет собой значительный возрастной фактор риска нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера [32].

Ключевым положительным фактором всех исследований является возраст начала менопаузальной гормонотерапии, раннее начало гормонотерапии в период менопаузы является защитным от болезни Альцгеймера. Нейроэндокринологические мультимодальные методы позволяют существенно увеличить продолжительность активной и качественной здоровой жизни человека [32].

Время начала терапии экзогенными эстрогенами также высоко достоверно ассоциировалось с риском деменции: если заместительная гормональная терапия начиналась в первые 5 лет после наступления менопаузы, риск развития болезни Альцгеймера был существенно ниже. Комбинация эстрогенов, IGF-1 или других нейротрофических факторов в определенные временные интервалы, например, в период легких и умеренных когнитивных нарушений, предшествующей тяжелой нейродегенерации, может обеспечить терапевтическую стратегию у пациентов с болезнью Альцгеймера в постменопаузе.

Кроме того, эстрогены действуют в головном мозге, регулируя широкий спектр поведения и физиологических функций у обоих полов [32]. По мере старения организма происходит относительно быстрая потеря гормонов яичников у женщин после менопаузы и постепенное, но действительно значительное снижение тестостерона у мужчин. Репродуктивное старение как у мужчин, так и у женщин оказывает негативное влияние на нервную функцию и представляет собой значительный возрастной фактор риска нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера [32].

Современное цифровое здравоохранение, биофизика и биология создают новые проблемы, которые стимулируют развитие нового биофизического контура и математических моделей от ядерного синтеза (ядерная медицина) до геномно-клеточного-организменного прогноза в нейрофизиологии, нейроэндокринологии, психонейроиммунологии и психонейроиммуноэндокринологии. При этом эффективно используются: детерминированные, стохастические, гибридные, многомасштабные методы моделирования, а также аналитические и вычислительные методы [33].

Представлено решение генетико-математической задачи взаимодействия клеток человеческой популяции и вирусной популяции применительно к проблеме пандемии COVID-19. Использована математическая модель, основанная на законе Харди-Вайнберга, состоящая из двух взаимосвязанных дифференциальных уравнений. Уравнения отражают временную динамику клеток человеческой и вирусной популяций в процессе их взаимодействия. Найдены решения дифференциальных уравнений и проанализированы результаты этих решений. Получена оценка длительности пандемии при использовании параметров клеток печени человека и вируса гриппа [33].

Показана перспективность дальнейшего развития психонейроиммунологии, как междисциплинарной науки, через алгоритмы и маршрутизацию цифрового здравоохранения, с расширением психонейрокоммуникаций профессиональных интересов в медицине, экономике, социологии, культурологии. Современный нейробыт и нейромаркетинг выстраивают вокруг *Homo sapiens* в рамках «разумной среды» — «здоровое индивидуальное пространство» [33].

При моделировании задачи взаимодействия вируса и клетки какого-либо органа человека возникает две проблемы. Во-первых, нужно генетически обосновано моделировать воздействие первой популяции (человеческой или точнее клеточной) на вторую популяцию (вирусную) и второй популяции на первую. Естественно, эти воздействия могут

осуществляться по разным законам. Во-вторых, нужно учесть различный масштаб времени для обеих популяций, т.к. среднее время жизни клеток человеческих особей может существенно отличаться от среднего времени жизни вирусов. Эти факторы делают решение задачи взаимодействия популяций достаточно сложной. Если имеется некоторый мутагенный фактор  $D_{2,1}$ , действующий со стороны второй популяции на первую, то закон Харди-Вайнберга для первой популяции можно записать в виде:

$$\frac{d^2 q_{f1}}{dn_1^2} + \ln 2 \frac{dq_{f1}}{dn_1} = D_{2,1} \quad (1)$$

где  $q_{f1}$  — частота рецессивного женского аллеля первой популяции, подвергающегося воздействию со стороны второй популяции. В качестве первой популяции мы рассматриваем клетки органа человека, например клетки печени. Безразмерное время  $n_1 = \frac{t}{T_1}$ , где  $T_1$  — среднее время жизни клеток органа для особи первой популяции. Для клеток печени по разным источникам  $T_1 \approx 140$  суток.

Закон Харди-Вайнберга для второй популяции запишем аналогично:

$$\frac{d^2 q_2}{dn_2^2} + \ln 2 \frac{dq_2}{dn_2} = D_{1,2} \quad (2)$$

При записи уравнения (2), мы предположили, что во второй популяции отсутствует разделение на мужские и женские особи, так что  $q_2$  — частота рецессивного аллеля, который подвергается воздействию, в геноме второй популяции. Например, такая ситуация характерна для бактериальной, микробной или вирусной популяций. Безразмерное время  $n_2 = \frac{t}{T_2}$ , где  $T_2$  — среднее время жизни особи второй популяции. Например, для вируса гриппа  $T_2 \approx 7$  суток. Мутагенный фактор, действующий со стороны иммунной системы первой популяции на вторую, обозначен  $D_{1,2}$ .

Введем единое безразмерное время. Из условия  $n_1 T_1 = n_2 T_2$  находим  $n_2 = \frac{T_1}{T_2} n_1 = \frac{1}{\gamma} n_1$ , где  $\gamma = \frac{T_2}{T_1} \approx 0,05$  постоянная. Следовательно, уравнение (2) можно переписать в виде:

$$\gamma^2 \frac{d^2 q_2}{dn_1^2} + \gamma \ln 2 \frac{dq_2}{dn_1} = D_{1,2} \quad (3)$$

Рассмотрим мутагенные факторы. Предположим, что аллель в геноме второй популяции  $q_2$  при взаимодействии с первой популяцией встраивается в геном первой популяции с катастрофическими для клетки первой популяции последствиями. Следовательно, можно предположить, что мутагенный фактор  $D_{2,1} = \alpha_1 q_2$ , где  $\alpha_1 < 0$  — некоторый постоянный коэффициент.

Воздействие первой популяции на вторую заключается в уничтожении иммунной системой первой популяции особей (вирусов) второй популяции. Следовательно, можно предположить, что  $D_{1,2} = \alpha_2$ , причем величина  $\alpha_2 < 0$ . Таким образом, уравнения (1) и (3) приобретают вид:

$$\frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} + \ln 2 \frac{dq_{f1}}{dn} = \alpha_1 q_2 \quad (4)$$

$$\gamma^2 \frac{d^2 q_2}{dn^2} + \gamma \ln 2 \frac{dq_2}{dn} = \alpha_2 \quad (5)$$

В уравнениях (4) и (5) индекс у безразмерного времени опущен, т.к. осуществлен переход к единому безразмерному времени  $n = n_1$ .

*Развитие вирусной популяции во время пандемии*

Уравнение (5) для второй (вирусной) популяции при воздействии на нее иммунной системы первой популяции может быть решено безотносительно уравнения (4). Интегрируем один раз уравнение (5):

$$\gamma^2 \frac{dq_2}{dn} + \gamma \ln 2 q_2 = \alpha_2 n + C_1 \quad (6)$$

где  $C_1$  — постоянная интегрирования. Для решения уравнения (6) представим функцию  $q_2$  в виде произведения двух функций  $q_2 = uv$ . Тогда уравнение (6) переписется в виде:

$$\gamma^2 v \frac{du}{dn} + \gamma^2 u \frac{dv}{dn} + \gamma \ln 2 uv = \alpha_2 n + C_1 \quad (7)$$

Группируя слагаемые, найдем:

$$\gamma \left( \gamma \frac{du}{dn} + \ln 2 u \right) + \gamma^2 u \frac{dv}{dn} = \alpha_2 n + C_1 \quad (8)$$

Выражение в скобках примем равным нулю  $\gamma \frac{du}{dn} + \ln 2 u = 0$ . Интегрируя это равенство,

найдем  $\ln u = -\frac{\ln 2n}{\gamma} = -\ln 2^{\frac{n}{\gamma}}$ . Следовательно,  $u = 2^{-\frac{n}{\gamma}}$ . Постоянную интегрирования принимаем равной нулю, т.к. имеется некоторый произвол в выборе функции  $u$ . Подставляя эту функцию в (8), получим:

$$\gamma^2 2^{-\frac{n}{\gamma}} \frac{dv}{dn} = \alpha_2 n + C_1 \quad (9)$$

Решаем уравнение (9) относительно функции  $V$ , сначала находим:

$$dv = \left( \alpha_2 \frac{n}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} + \frac{C_1}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} \right) d \frac{n}{\gamma} \quad (10)$$

Следовательно:

$$\begin{aligned} v &= \int \left( \alpha_2 \frac{n}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} + \frac{C_1}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} \right) d \frac{n}{\gamma} = \frac{\alpha_2}{\ln 2} \int \left( \frac{n}{\gamma} \right) d 2^{\frac{n}{\gamma}} + \frac{C_1}{\gamma \ln 2} 2^{\frac{n}{\gamma}} + C_2 = \\ &= \frac{\alpha_2}{\ln 2} \left( \frac{n}{\gamma} 2^{\frac{n}{\gamma}} - \frac{2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} \right) + \frac{C_1}{\gamma \ln 2} 2^{\frac{n}{\gamma}} + C_2 = \frac{\alpha_2 2^{\frac{n}{\gamma}}}{\ln 2} \left( \frac{n}{\gamma} - \frac{1}{\ln 2} \right) + \frac{C_1}{\gamma \ln 2} 2^{\frac{n}{\gamma}} + C_2 \end{aligned} \quad (11)$$

Таким образом, для частоты аллеля  $q_2$ , найдем:

$$q_2 = uv = \frac{\alpha_2}{\ln 2} \left( \frac{n}{\gamma} - \frac{1}{\ln 2} \right) + \frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} + C_2 2^{-\frac{n}{\gamma}} \quad (12)$$

Используем следующие условия: при  $n = 0$  частота аллеля  $q_2 = q_{20}$ , при  $\frac{n}{\gamma} = \frac{1}{\ln 2}$  частота аллеля  $q_2 = q_{2z}$ . Второе условие эквивалентно времени  $t = 1.443T_2$ , т.е. второе условие принимается для времени, примерно в полтора раза больше среднего времени жизни особи второй популяции. Следовательно, по первому условию:

$$q_{20} = -\frac{\alpha_2}{\ln^2 2} + \frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} + C_2 \quad (13)$$

по второму условию:

$$q_{2z} = \frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} + C_2 2^{-\frac{1}{\ln 2}} \quad (14)$$

Решая систему (13), (14), находим:

$$C_2 = \frac{q_{20} - q_{2z} + \frac{\alpha_2}{\ln^2 2}}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \quad (15)$$

$$\frac{C_1}{\gamma} \frac{1}{\ln 2} = \frac{q_{2z} - q_{20} 2^{-\frac{1}{\ln 2}} - \frac{\alpha_2}{\ln^2 2} 2^{-\frac{1}{\ln 2}}}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \quad (16)$$

Подставляя (15) и (16) в (12), получим:

$$q_2 = \frac{\alpha_2}{\ln 2} \frac{n}{\gamma} + \frac{\left( q_{2z} - \frac{\alpha_2}{\ln^2 2} \right) \left( 1 - 2^{-\frac{n}{\gamma}} \right) + q_{20} \left( 2^{-\frac{n}{\gamma}} - 2^{-\frac{1}{\ln 2}} \right)}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \quad (17)$$

Формулу (17) можно записать в виде суммы, отражающей размножение во второй (вирусной) популяции и воздействие на нее первой популяции:

$$q_2 = \frac{q_{2z} \left( 1 - 2^{-\frac{n}{\gamma}} \right) + q_{20} \left( 2^{-\frac{n}{\gamma}} - 2^{-\frac{1}{\ln 2}} \right)}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} + \frac{\alpha_2}{\ln^2 2} \left( \frac{n}{\gamma} \ln 2 - \frac{1 - 2^{-\frac{n}{\gamma}}}{1 - 2^{-\frac{1}{\ln 2}}} \right) \quad (18)$$

Отметим, что размножение вирусной популяции происходит не самостоятельно, а только при взаимодействии с клетками, например, человеческой популяции. Поэтому, в первом



слагаемом (18) присутствует величина  $\gamma = \frac{T_2}{T_1}$ , зависящая от среднего времени жизни клеток первой (человеческой) популяции. Второе слагаемое (18) отражает действие иммунной системы человека на вторую (вирусную) популяцию.

На Рисунке 4 показано изменение частоты аллеля  $q_2$  второй (вирусной) популяции со временем при отсутствии воздействия иммунной системы человека, кривая 1 и при наличии воздействия, кривая 2, со стороны иммунной системы первой популяции.

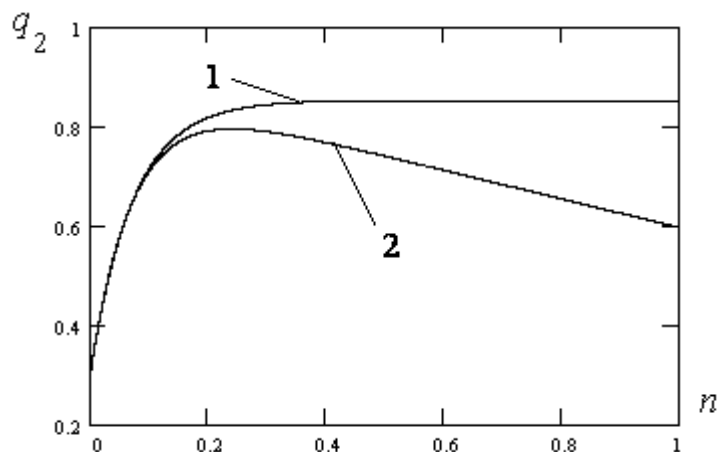


Рисунок 4. Изменение частоты аллеля  $q_2$  со временем для второй (вирусной) популяции при отсутствии воздействия иммунной системы первой (человеческой) популяции, кривая 1 и при наличии воздействия, кривая 2. Параметры расчета  $q_0 = 0,3$ ;  $q_{2z} = 0,65$ ;  $\gamma = 0,05$ ;  $\alpha_2 = -0,01$

Из анализа графиков видно, что при отсутствии воздействия иммунной системы человеческой популяции на вирусную популяцию происходит постепенный рост частоты аллеля  $q_2$  со временем, приближение частоты аллеля  $q_2$  к равновесному значению. При наличии воздействия иммунной системы первой (человеческой) популяции рост  $q_2$  сменяется падением за счет гибели вирусов при действии иммунной системы первой популяции.

#### *Развитие человеческой популяции во время пандемии*

Наиболее интересный вопрос, это функционирование клеток органов человеческой популяции при взаимодействии их с вирусами. Некоторые результаты такого взаимодействия можно получить при решении уравнения (4).

Решение уравнения (4) принципиально можно получить, подставляя решение (18) в уравнение (4). Однако, такой путь затруднен появлением сложной функции в правой части уравнения (4). Поэтому мы увеличим порядок уравнения, подставив функцию  $q_2$  из уравнения (4) в уравнение (5). В результате получим линейное дифференциальное уравнение четвертого порядка:

$$\gamma^2 \frac{d^4 q_{f1}}{dn^4} + \gamma(\gamma + 1) \ln 2 \frac{d^3 q_{f1}}{dn^3} + \gamma \ln^2 2 \frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} = \alpha_1 \alpha_2 \quad (19)$$

Интегрируя уравнение (19) дважды находим:

$$\frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} + \frac{(\gamma + 1)}{\gamma} \ln 2 \frac{dq_{f1}}{dn} + \frac{1}{\gamma} \ln^2 2 q_{f1} = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma^2} \left( \frac{n^2}{2} + C_3 n + C_4 \right) \quad (20)$$

где  $C_3$  и  $C_4$  — постоянные интегрирования.

Для решения уравнения (20) сначала найдем общее решение однородного уравнения. Запишем характеристическое уравнение:

$$k^2 + \frac{(\gamma + 1)}{\gamma} \ln 2 k + \frac{1}{\gamma} \ln^2 2 = 0 \quad (21)$$

Решения квадратного уравнения (21) имеют вид:

$$\begin{aligned} k_1 &= -\ln 2 \\ k_2 &= -\frac{\ln 2}{\gamma} \end{aligned} \quad (22)$$

Следовательно, общее решение однородного уравнения имеет вид:

$$q_{f1} = C_5 e^{k_1 n} + C_6 e^{k_2 n} = C_5 e^{-\ln 2 n} + C_6 e^{-\frac{\ln 2 n}{\gamma}} = C_5 2^{-n} + C_6 2^{-\frac{n}{\gamma}} \quad (23)$$

Где  $C_5$  и  $C_6$  — постоянные интегрирования. Частное решение уравнения (20) будем искать в виде полинома:

$$q_{f1} = An^2 + Bn + D \quad (24)$$

где  $A$ ,  $B$  и  $D$  — постоянные коэффициенты. Подставляя (24) в (20), найдем:

$$2A + \frac{(\gamma + 1)}{\gamma} \ln 2 (2An + B) + \frac{1}{\gamma} \ln^2 2 (An^2 + Bn + D) = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma^2} \left( \frac{n^2}{2} + C_3 n + C_4 \right) \quad (25)$$

Приравнивая коэффициенты при одинаковых степенях  $n$ , находим:

$$A = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{2\gamma \ln^2 2} \quad B = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} C_3 - \alpha_1 \alpha_2 \frac{(\gamma + 1)}{\gamma \ln^3 2} \quad (26)$$

Постоянную  $D$  в (24) находить нет необходимости. Таким образом, частное решение (24) уравнения (20) имеет вид:

$$q_{f1} = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left( \frac{n^2}{2} + \left( C_3 - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} \right) n \right) + D \quad (27)$$

Следовательно, решение уравнения (20) запишется как сумма (23) и (27):

$$q_{f1} = C_5 2^{-n} + C_6 2^{-\frac{n}{\gamma}} + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left( \frac{n^2}{2} + \left( C_3 - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} \right) n \right) + D \quad (28)$$

Примем начальное условие: при  $n = 0$  величина  $q_{f1} = q_{f0}$ . Следовательно:

$$q_{f0} = C_5 + C_6 + D \quad (29)$$

Таким образом:

$$q_{f1} = q_{f0} + C_5 (2^{-n} - 1) + C_6 \left( 2^{-\frac{n}{\gamma}} - 1 \right) + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left( \frac{n^2}{2} + \left( C_3 - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} \right) n \right) \quad (30)$$

Полученное решение (30) характеризует сумму двух процессов: размножение особей первой популяции — первые три слагаемых и воздействие на популяцию — четвертое слагаемое.

Отсутствие воздействия на первую популяцию возможно в двух случаях. Во-первых, при  $a_1 = 0$ , т. е. вторая популяция не действует на первую, во-вторых, при  $a_2 = a_1 = 0$  — популяции развиваются независимо друг от друга и в-третьих, нулевого значения выражения в скобках четвертого слагаемого (30). Последний случай наиболее интересен. Он связан с вариантом, когда на первую популяцию, например, человеческую, воздействие второй популяции, например, вирусной, было, но затем оно прекратилось, т.к. человеческая популяция выработала иммунитет к воздействию вирусной популяции. Приравняем последнюю скобку (30) к нулю:

$$\frac{n}{2} + \left( C_3 - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} \right) = 0 \quad (31)$$

Уравнение (31) позволяет найти безразмерное время выработки иммунитета у первой популяции к воздействию второй популяции:

$$n_{имм} = 2 \left( \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} - C_3 \right) \quad (32)$$

Размерное время равно:

$$t_{имм} = 2T_1 \left( \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} - C_3 \right) \quad (33)$$

К сожалению, формула (33) содержит неопределенную постоянную величину  $C_3$ .

Постоянная  $C_3$  определяется, согласно (19), суммой начальных значений первых трех производных по времени от частоты аллеля  $q_{f1}$ . Интегрируя (19) один раз, при  $n = 0$  найдем:

$$\gamma^2 \left( \frac{d^3 q_{f1}}{dn^3} \right)_0 + \gamma(\gamma + 1) \ln 2 \left( \frac{d^2 q_{f1}}{dn^2} \right)_0 + \gamma \ln^2 2 \left( \frac{dq_{f1}}{dn} \right)_0 = \alpha_1 \alpha_2 C_3 \quad (34)$$

$$\gamma = \frac{T_2}{T_1}$$

Будем считать  $\frac{T_2}{T_1}$  очень маленькой величиной. Это возможно, т.к. среднее время жизни клеток человека обычно много больше среднего времени жизни вируса. В этом случае, согласно (34), постоянная  $C_3 \approx 0$ . Формула (30) при  $C_3 \approx 0$  и  $\gamma \ll 1$  приобретает вид:

$$q_{f1} = q_{f0} + C_5 (2^{-n} - 1) + C_6 \left( 2^{-\frac{n}{\gamma}} - 1 \right) + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left( \frac{n^2}{2} - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} n \right) \quad (35)$$

П  $n_{имм} = \frac{2}{\ln 2} \approx 2,9$  при  $C_3 \approx 0$  безразмерное время затухания воздействия второй популяции

на первую (32) равно, размерное время (33) равно  $t_{имм} = \frac{2}{\ln 2} T_1 \approx 2,9 T_1 \approx 400$  суток. Получившееся время возникновения коллективного иммунитета — почти 3 средних времени жизни клетки особи. После окончания воздействия второй популяции на первую, последнее

слагаемое в (35) становится равным нулю. Происходит свободное размножение первой популяции. Учитывая также  $\gamma \ll 1$ , можно записать:

$$q_{f1} = q_{f0} + C_5(2^{-n} - 1) - C_6 \quad (36)$$

Закон свободного размножения популяции имеет вид [1]:

$$q_{f1} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} + \left( \frac{q_{f0} - q_{m0}}{3} \right) 2^{-n} \quad (37)$$

где  $q_{f0}$  — начальная частота рассматриваемого рецессивного аллеля у женщины,  $q_{m0}$  — у мужчины.

$$C_5 = \frac{q_{f0} - q_{m0}}{3}$$

Сравнивая (36) и (37) находим  $C_6 = 0$ , т.к.  $q_{f1}$  при свободном размножении особей не должно зависеть от величины  $\gamma$ . Поэтому формулу (35) можно переписать в виде:

$$q_{f1} = q_{f0} + \left( \frac{q_{f0} - q_{m0}}{3} \right) (2^{-n} - 1) + \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\gamma \ln^2 2} \left( \frac{n^2}{2} - \frac{(\gamma + 1)}{\ln 2} n \right) \quad (38)$$

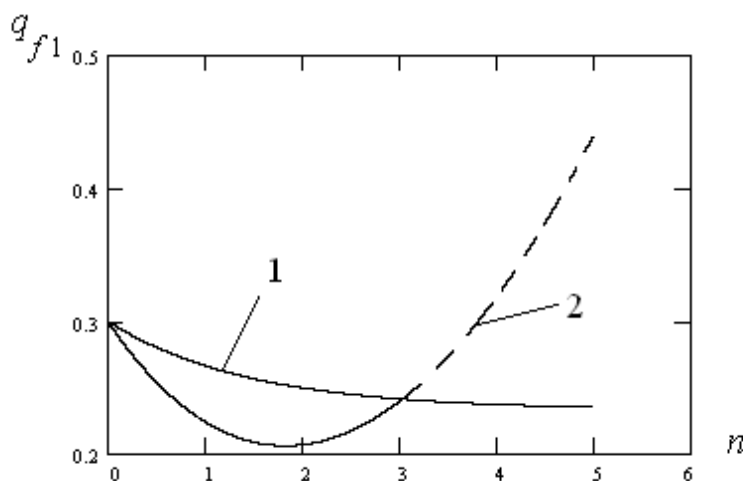


Рисунок 5. Изменение частоты аллеля  $q_{f1}$  со временем у первой (человеческой) популяции при отсутствии воздействия второй (вирусной) популяции

Видно, что частота аллеля при отсутствии воздействия вирусной популяции постепенно

падает, приближаясь к равновесному значению  $q_{f1} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} = 0,23$ . При воздействии вирусной популяции частота аллеля, на который осуществляется воздействие, кривая 2, сначала падает очень быстро за счет гибели клеток и, соответственно, аллелей, но затем, по

мере выработки иммунитета при  $n_{имм} = \frac{2}{\ln 2} \approx 2,9$  и размножения клеток, частота возрастает, достигая нормального уровня, соответствующего кривой 1. Дальнейший рост кривой 2, показанный пунктиром, по-видимому, биологического смысла не имеет.

Таким образом, использованная генетико-математическая модель взаимодействия популяций, основанная на законе Харди-Вайнберга, позволяет рассчитать некоторые характерные особенности процесса взаимодействия популяций. Ее можно использовать при оценке длительности пандемии COVID-19. Отмечено, что вирусная популяция взаимодействует не с человеческой популяцией, как совокупностью очень сложных организмов, а с популяцией отдельных клеток органов человека. В качестве примера использованы клетки печени. Показано, что длительность процесса пандемии в этом случае составляет примерно 400 суток. С помощью уравнений развития популяции показано, что клетки человеческой популяции сначала интенсивно гибнут под воздействием вирусов, но затем, при выработке иммунного ответа, за счет размножения клеток, орган человека восстанавливается до нормального уровня. Гибель особи (человека) при вирусной атаке является достаточно эксклюзивным событием, связанным с полным поражением уже заранее ослабленного по сопутствующим причинам органа. Показана динамика развития вирусной популяции при взаимодействии ее с человеческой популяцией. Рассчитана интенсивность гибели вирусов, в частности гриппа, как хорошо изученного заболевания, при действии иммунной системы человека.

Новые математические и вычислительные методы имеют решающее значение для проведения исследований во многих областях медицины, биофизики и биологии, таких как геномика, молекулярная биология, клеточная биология, биология развития, нейробиология, экология и эволюция. Современное цифровое здравоохранение, ядерная медицина, биофизика, биология, медицинская иммунология создают новые проблемы, которые стимулируют развитие нового биофизического контура и математических моделей геномно-клеточного - организменного ядерного синтеза. При этом эффективно используются: детерминированные, стохастические, гибридные, многомасштабные методы моделирования, а также аналитические и вычислительные методы. Ключом к использованию метода глубокого обучения является установление такого отображения посредством обучения в обход генерации временных курсов, что приводит к массовому ускорению прогнозируемых результатов. Используется небольшая часть данных, генерируемых моделью на основе механизма, для обучения нейронной сети. Данные, генерируемые механистической моделью, должны быть достаточно большими, чтобы обеспечить надежное обучение, но достаточно малыми, чтобы генерация данных была вычислительно осуществима [34].

Психонейроиммуноэндокринология, впервые описанная в 1936 г, представляет собой изучение взаимодействий между психикой, нервными и эндокринными функциями и иммунными реакциями. Психонейроиммуноэндокринология — это применение медицинских знаний для лечения различных аллергических, иммунных, аутоиммунных, ревматических, неопластических, эндокринных, сердечно-сосудистых и стоматологических патологий, а также других заболеваний. Эпигенетические факторы и основные стрессы от различных типов стимулов, действующих через различные пути и нейротрансмиттеры, в значительной степени участвуют в изменении психонейроиммуноэндокринной оси, что приводит к возникновению заболевания. Психонейроиммуноэндокринология состоит из изучения взаимодействия между психическими процессами и нервной, иммунной и эндокринной системами. То есть это психобиологическая концепция, которая определяет взаимосвязь тела и разума в контексте как здоровья, так и болезни [35].

Психонейроиммунология и психонейроиммуноэндокринология — междисциплинарная научная область, которая посвящена изучению и исследованию механизмов взаимодействия и связи между мозгом (разумом / поведением) и системами, ответственными за поддержание



гомеостаза организма, нервной системой (центральной и вегетативной), иммунологической и нейроэндокринной, а также как и их клинические последствия [35].

У людей с психотическими расстройствами, помимо центральной нервной системы (ЦНС), наблюдаются нарушения в работе нескольких систем органов, что способствует избыточной смертности. Исследованы изменения в не-ЦНС системах в начале психоза, как изменения в не-ЦНС системах сравниваются с изменениями в ЦНС, или как они связаны с симптомами. Многомасштабные методы моделирования и систематический мета-обзор, суммируют размеры эффектов как для ЦНС (фокусируясь на структурных, нейрофизиологических и нейрохимических параметрах мозга), так и для дисфункции без ЦНС (фокусируясь на иммунной, кардиометаболической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системах) при первом эпизоде психоза. Соответствующие метаанализы были выявлены в ходе систематического поиска Pubmed, и методологическое качество этих исследований было оценено с использованием контрольного списка AMSTAR (измерительный инструмент для оценки систематических обзоров). Результаты показывают, что при психозе существуют устойчивые изменения в системах, не связанных с ЦНС, и что они в целом сходны по величине с целым рядом изменений в ЦНС [36].

Психотические расстройства во всем мире являются крайне инвалидизирующими условиями с экономическими затратами. Эпидемиологические исследования показали, что люди с психотическими расстройствами умирают на 15-20 лет раньше, чем население в целом, и что 60% или более этой преждевременной смертности связано с не-ЦНС, преимущественно сердечно-сосудистыми причинами. Плохое физическое здоровье традиционно возлагается на вторичные последствия болезни, будь то последствия самой болезни (например, негативные симптомы, ведущие к малоподвижному образу жизни и плохому питанию), или следствие лечения (например, применение антипсихотических препаратов второго поколения). Однако в последние годы исследования у пациентов с первым эпизодом заболевания показали дисфункцию кардиометаболической системы, иммунной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Аномалии в полиорганных системах в дополнение к ЦНС наблюдаются в начале психотических расстройств с аналогичными величинами, наблюдаемыми в ЦНС. Хотя причинно-следственная связь между не-ЦНС и изменениями ЦНС еще предстоит установить, эти данные указывают на то, что психоз включает в себя несколько систем с самого начала заболевания, хотя и недостаточны для определения его как мультисистемного расстройства [36].

Индивидуум или группа индивидуумов, выделенных из популяции клеток, могут быть охарактеризованы с точки зрения их биофизических свойств, экспрессии генов, белковых и метаболических характеристик. Данные, собранные в ходе экспериментов, затем включаются в математические модели, которые помогут интерпретировать их и в дальнейшем информировать дизайн биопроцесса. С другой стороны, экспериментальные данные помогут подтвердить правильность предложенных математических моделей [37].

Individual based models (IBM) обладает потенциалом для интеграции измерений белка с геномикой, транскриптомикой и метаболомикой, а также для прогнозирования динамики системы в различных масштабах и в различных средах, давая лучшую оценку общей производительности системы [38].

Искусственный интеллект и цифровое здравоохранение: пациентоориентированная парадигма перехода на новый этап комплаенса «Врач-пациент». Одним, из примеров является гериатрическая система доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, которая ставит задачу внедрения межведомственной и

мультидисциплинарной пациентоориентированной парадигмы – как стратегии увеличения продолжительности жизни в регионе. Внедрение гериатрической системы доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, включает в себя:

- синхронизацию работы региональных телемедицинских консультаций (ТМК) и федеральных ТМК по профилю «гериатрия»;
- внедрение умных микророботов;
- использование миниатюрных девайсов для анализа крови (в т.ч. на сахар) и ЭКГ на дому;
- оценку эффективности мобильных гаджетов здоровья;
- тиражирование электронных когнитивных тест-тренингов в амбулаторных условиях, с биологически обратной связью.

Внедрение «Гериатрической системы доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения» позволит решить целый ряд проблем в области здравоохранения:

- существенно повысить доступность специализированной медицинской помощи, для граждан пожилого и старческого возраста,
- расширить спектр сервисных и медицинских услуг населению,
- реально внедрить использование медицинской документации в электронном виде,
- повысить качество оказания медицинской помощи на всех ее этапах за счет потенциально быстрого и регламентированного вовлечения в процесс оказания медицинской помощи медицинских работников и самого пациента,
- реализуется мотивация пациента, как на выполнение врачебных рекомендаций, так и на ведение здорового образа жизни, употребление функционально-сбалансированного питания, дозированной физической активности.

Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют современную роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений. Наличие инновационных технологий, таких как секвенирование следующего поколения и коррелированные инструменты биоинформатики, позволяют глубже исследовать перекрестные нейросетевые взаимосвязи между микробиотой и иммунными реакциями человека.

Иммунный гомеостаз — это баланс между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями является ключевой особенностью в исходе здоровья или болезни. Микробиота кишечника оказывает сильное влияние на форму и качество иммунной системы, соответственно, иммунная система определяет состав и локализацию микробиоты. Таким образом, здоровая микробиота непосредственно модулирует кишечный и системный иммунный гомеостаз. Тиражирование функциональных продуктов питания для внедрения инноваций функционально-сбалансированного питания: стратегия формирования иммунитета и здоровой микробиоты – от здоровья матери и ребенка до активного долголетия 80+, 90 лет и старше. Авторские разработки [1-4], позволяют установить эффективность инновационных генетических и эпигенетических технологий, коррелированные инструменты биоинформатики и искусственного интеллекта, для нейросетевого взаимодействия между микробиотой и иммунными реакциями человека.

Тиражирование функциональных продуктов питания для внедрения инноваций функционально-сбалансированного питания: стратегия формирования иммунитета и здоровой

микробиоты – от здоровья матери и ребенка до активного долголетия 80+, 90 лет и старше, позволит решить целый ряд проблем в области здравоохранения [3, 4]:

- создание новой современной эпигенетической, микробиотической и диетической защиты *H. sapiens* и мозга *H. sapiens*, с помощью создания (культивирования) персонифицированной здоровой биомикробиоты,

- повысить эффективность инновационных генетических и эпигенетических технологий, коррелированные инструменты биоинформатики и искусственного интеллекта, для нейросетевого взаимодействия между здоровой микробиотой и иммунными реакциями человека.

Внедрение новых компетенций психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология, позволила:

- созданию коммуникационного информационного пространства - новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» - как долговременная медицинская программа пациента, которая позволяет комбинированному применению питательной эпигенетики и фармэпигенетики, а главное проведению профилактики полипрагмазии,

- актуализации общественного кластера: функциональные продукты питания, здоровая биомикробиота, здоровый образ жизни и управляемое защитное воздействия окружающей среды, искусственный интеллект и электромагнитная информационная нагрузка/перегрузка – ответственны за работу иммунной системы и ее способности своевременного иммунного ответа на пандемические атаки,

- тиражированию основных современных инструментов и методик эпигенетической защиты здорового старения и долголетия человека разумного,

- актуализации новой современной роли иммунного гомеостаза, с использованием микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты, для своевременного иммунного ответа организма человека на инфекционные «вызовы»,

- тиражированию авторских разработок [2-4], которые позволяют управлять острым и хроническим стрессом, снижают аллостатическую перегрузку, повышают нейропластичность мозга, включают гибридные и комбинированные инструменты и методики нейрореабилитации и психонейроиммунореабилитации.

Таким образом, нейродегенеративные и возраст - ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостазиса, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты. Иммунная система человека и микробиота совместно эволюционируют, и их сбалансированное системное взаимодействие происходит в течение всей жизни. Эта тесная ассоциация и общий состав, и богатство микробиоты играют важную роль в модуляции иммунитета хозяина и могут влиять на иммунный ответ при вакцинации.

В исследовании [33], сделаны следующие выводы:

Новые компетенции психонейроиммуноэндокринологии и психонейроиммунология играют современную роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений.

Внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения, будут способствовать развитию современного нейробыта и нейромаркетинга.

Современный нейробыт и нейромаркетинг выстраивают вокруг *Homo sapiens* в рамках «разумной среды» — «здоровое индивидуальное пространство».

Искусственный интеллект во взаимодействии с цифровым здравоохранением, является пациентоориентированной парадигмой в решении проблем современного здравоохранения.

Стандартизация новых компетенций многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения — это переход на новый этап комплаенса «Врач-пациент».

Алгоритмы и маршрутизация цифрового здравоохранения, с расширением психонейрокоммуникаций профессиональных интересов в медицине, экономике, социологии, культурологии, позволяет достичь поставленных стратегических целевых показателей в национальном проекте «Демография».

Внедрение «Герiatricкой системы доступности качественной медицинской помощи посредством внедрения многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения» - стратегия увеличения продолжительности жизни в регионе.

Надежность системы цифрового здравоохранения актуализирует развитие новых математических моделей и прогнозов развития современной медицины.

Нейропластичность мозга, новой коры и гиппокампа в 30 и 45 лет, после 50 лет, в 65 лет?

Нормальный процесс старения приводит к незначительным изменениям в когнитивных способностях. Запоминание новой информации и запоминание имен и цифр может занять больше времени. Автобиографическая память о событиях жизни и накопленные знания об изученных фактах и информации – оба типа декларативной памяти – с возрастом ослабевают, в то время как процедурные воспоминания, такие как запоминание того, как ездить на велосипеде или завязывать шнурки, остаются в основном нетронутыми.

Рабочая память — способность удерживать в уме фрагмент информации, такой как номер телефона, пароль или местоположение припаркованного автомобиля, — также ухудшается с возрастом. Когнитивное снижение: многочисленные исследования предполагают, что медленное когнитивное снижение начинается уже в возрасте 30 лет. Рабочая память зависит от быстрой обработки новой информации, а не от накопленных знаний. Другие аспекты такого рода подвижного интеллекта, такие как скорость обработки информации и решения проблем, также снижаются с возрастом. Некоторые аспекты внимания могут усложняться по мере старения нашего мозга. Возможно, нам будет труднее сосредоточиться на том, что говорят наши друзья, когда мы находимся в шумном ресторане. Наша способность отключаться от отвлекающих факторов и сосредотачиваться на определенном стимуле называется избирательным вниманием. Разделение нашего внимания между двумя задачами – например, ведение разговора во время вождения – также становится более сложным с возрастом. Этот тип внимания называется разделенным вниманием.

Но не все так плохо после 30 лет. Фактически, некоторые когнитивные способности улучшаются в среднем возрасте: лонгитюдное исследование в Сиэтле, в котором отслеживались когнитивные способности тысяч взрослых за последние 50 лет, показало, что люди на самом деле лучше справлялись с тестами вербальных способностей, пространственного мышления, математики и абстрактного мышления в среднем возрасте, чем в молодости взрослые. Вопреки пословице о том, что вы не можете научить старую собаку новым трюкам, появляется все больше свидетельств того, что мы можем учиться и учимся на протяжении всей нашей жизни. Нейробиологи выясняют, что с возрастом наш мозг остается относительно «пластичным», что означает, что он способен перенаправлять нейронные связи, чтобы адаптироваться к новым вызовам и задачам.

Структурные изменения мозга: возрастные изменения в когнитивных способностях отражают изменения в структуре и химическом составе мозга. Когда мы вступаем в средний возраст, наш мозг меняется незаметным, но измеримым образом. Общий объем мозга начинает уменьшаться, когда нам за 30–40, причем скорость сокращения увеличивается примерно к 60 годам. Но потеря объема неравномерна по всему мозгу — некоторые области сокращаются сильнее и быстрее, чем другие. Наибольшие потери наблюдаются в префронтальной коре, мозжечке и гиппокампе, которые усугубляются в пожилом возрасте. Теория старения мозга по принципу «входишь последним, выходишь первым» — те части мозга, которые развиваются последними, разрушаются первыми. Исследования возрастных изменений белого вещества подтверждают эту гипотезу. Первыми из дальнедействующих волокон мозга, которые развиваются, являются проекционные волокна, соединяющие кору с нижними отделами головного и спинного мозга. Волокна— соединяющие диффузные области в пределах одного полушария— называемые ассоциативными волокнами, достигают зрелости последними и демонстрируют наиболее резкое функциональное снижение с возрастом. Таким образом, формирование новой авторской мультидисциплинарной и мультипарадигмальной платформы, через призму фундаментально-прикладных алгоритмов/ инструментов/технологий на патогенез, диагностику, лечения и профилактику данной нейродегенерации («Альцгеймера болезни»), позволяет стратегически моделировать и прогнозировать время (возраст) наступления когнитивного снижения при Alzheimer's disease [1]. В исследовании [1, 6, 30], сделаны следующие выводы:

Программа лечения и профилактики когнитивных нарушений и когнитивных расстройств «Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина (БАЯМ- 365 /22 / 77)» обеспечивает работу квалифицированного РАЗУМА, сопровождает создание и совершенствование не только когнитивного потенциала МОЗГА, но и управление когнитивной реабилитацией при болезни Альцгеймера.

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

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

Ответы на семь главных парадигмальных вопросов рассматриваемой нейродегенерации:

1) Возраст наступления когнитивного снижения при Alzheimer's disease, начинается в 30 лет, а после 45 лет резко отличается у мужчин и женщин, и в первую очередь связан гормональной вариабельностью. Заместительная гормональная терапия может помочь предотвратить болезнь Альцгеймера у миллионов женщин, подверженных риску развития этого заболевания.

2) Раннюю и ультрараннюю профилактику когнитивного снижения при болезни Альцгеймера, целесообразно структурировать с коморбидными и полиморбидными заболеваниями сопровождающиеся когнитивным снижением.

3) Раннее начало диспансерной вариабельности мужских и женских половых гормонов при здоровом старении организма человека, будет способствовать сохранению «Когнитивного мозга».

4) Новая роль персонизированной генетики и эпигенетики Alzheimer's disease, состоит в синхронизации диагностических и лечебно-профилактических подходов.



5) Кратность диспансерных алгоритмов/ инструментов/ технологий нейровизуализации и нейропсихологического тестирования, зависит комплексного участия 5P Medicine and 5G technology.

6) Классическое применение принципов ведения ЗОЖ, физической активности, лечебной физкультуры, диетического и лечебного питания, функционального и сбалансированного питания, нутрициологии и биоэлементологии мозга Homo Sapiens, неразрывно связано с п.1 -п.5.

7) Ранняя профилактика электромагнитной нагрузки и перегрузки, искусственного интеллекта, виртуальной и дополненной реальности — при прогрессировании индивидуального когнитивного снижения, является стратегическим выбором *Homo sapiens* о будущем активном и здоровом долголетии.

#### Список литературы:

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

2. Романчук Н. П., Романчук П. И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств. Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>

3. Романчук Н. П. мозг Homo sapiens XXI века: нейрофизиологические, нейроэкономические и нейросоциальные механизмы принятия решений// Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>

4. Романчук Н.П. Биоэлементология и нутрициология мозга// Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>

5. 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>

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

7. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.

8. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Сексуальная активность и болезнь Альцгеймера: инструменты и технологии нейроэндокринной реабилитации // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №7. С. 192-240. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/21>

9. Gao X., Chen Q., Yao H., Tan J., Liu Z., Zhou Y., Zou Z. Epigenetics in Alzheimer's disease // Frontiers in Aging Neuroscience. 2022. V. 14. <https://doi.org/10.3389%2Ffnagi.2022.911635>

10. Fyfe I. Epigenetics links ageing with Alzheimer disease // Nature Reviews Neurology. 2018. V. 14. №5. P. 254-254. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2018.36>

11. Zhang L., Young J. I., Gomez L., Silva T. C., Schmidt M. A., Cai J., Wang L. (Sex-specific DNA methylation differences in Alzheimer's disease pathology // Acta neuropathologica communications. 2021. V. 9. №1. P. 77. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01177-8>

12. Zhang M., Dilliot A. A., Khallaf R., Robinson J. F., Hegele R. A., Comishen M., Rogaeva E. Genetic and epigenetic study of an Alzheimer's disease family with monozygotic triplets // Brain. 2019. V. 142. №11. P. 3375-3381. <https://doi.org/10.1093/brain/awz289>

13. Zhang Y., Zhang Z., Li L., Xu K., Ma Z., Chow H. M., Li J.. Selective loss of 5hmC promotes neurodegeneration in the mouse model of Alzheimer's disease // *The FASEB Journal*. 2020. V. 34. №12. P. 16364-16382. <https://doi.org/10.1096/fj.202001271R>
14. Ryman D. C. et al. eld, R. Sperling, PN Tariot, C. Xiong, JC Morris and RJ Bateman // *Neurology*. 2014. V. 83. P. 253-260.
15. Fagan A. M., Henson R. L., Li Y., Boerwinkle A. H., Xiong C., Bateman R. J., . Lott I. T. Comparison of CSF biomarkers in Down syndrome and autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study // *The Lancet Neurology*. 2021. V. 20. №8. P. 615-626. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00139-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00139-3)
16. Ma Y., Yu L., Olah M., Smith R., Oatman S. R., Allen M., De Jager P. L. Epigenomic features related to microglia are associated with attenuated effect of APOE ε4 on Alzheimer's disease risk in humans // *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2020. V. 16. №Suppl 2. <https://doi.org/10.1002%2Falz.043533>
17. Hampel H., Nisticò R., Seyfried N. T., Levey A. I., Modeste E., Lemercier P., Alzheimer Precision Medicine Initiative. Omics sciences for systems biology in Alzheimer's disease: State-of-the-art of the evidence // *Ageing Research Reviews*. 2021. V. 69. P. 101346. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101346>
18. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия Homo sapiens // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №1. С. 43–70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
19. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №2. С. 67–110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
20. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Болезнь Альцгеймера и мелатонин/тестостерон/эстрогены: нейрофизиологическая и нейроэндокринологическая маршрутизация долголетия // *Бюллетень науки и практики*. 2022. Т. 8. №8. С. 97-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>
21. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5. №6. С. 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16>
22. Булгакова С. В., Романчук П. И., Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект: долговременная персонафицированная реабилитация и медико-социальное сопровождение // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5. №11. С. 136-175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>
23. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №10. С. 206-233. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>
24. Романчук Н. П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №9. С. 127-166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>
25. Сиротко И. И., Волобуев А. Н., Романчук П. И. Генетика и эпигенетика болезни Альцгеймера: новые когнитивные технологии и нейрокоммуникации // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. №2. С. 89-111. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>
26. McCarthy M., Raval A. P. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease // *Journal of neuroinflammation*. 2020. V. 17. P. 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>

27. Saito K., Cui H. Emerging roles of estrogen-related receptors in the brain: potential interactions with estrogen signaling // *International journal of molecular sciences*. 2018. V. 19. №4. P. 1091. <https://doi.org/10.3390/ijms19041091>
28. Moran V. E., Echeverria F., Barreto G. E., Echeverria J., Mendoza C. Estrogenic plants: to prevent neurodegeneration and memory loss and other symptoms in women after menopause // *Frontiers in pharmacology*. 2021. P. 993. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>
29. Романчук П.И., Волобуев А.Н., Сиротко И.И. и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. 2013. 416 с.
30. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Маслова О. А., Пятин В. Ф., Романов Д. В. Проблемы ядерной медицины и когнитивной реабилитации // *Бюллетень науки и практики*. 2022. Т. 8. №6. С. 308-350. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33>
31. Cheng Y. J., Lin C. H., Lane H. Y. From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. №16. P. 8654. <https://doi.org/10.3390/ijms22168654>
32. Пятин В. Ф., Маслова О. А., Романчук Н. П. Нейронауки и ядерная медицина: моделирование и прогнозирование нейрореабилитации болезни Альцгеймера // *Бюллетень науки и практики*. 2022. Т. 8. №9. С. 211-275. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/30>
33. Волобуев А. Н., Колсанов А. В., Романчук Н. П., Романов Д. В., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф. Генетико-математическое моделирование взаимодействия популяций, новая психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №11. С. 85-103. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/09>
34. Wang S., Fan K., Luo N., Cao Y., Wu F., Zhang C., . You L. Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models // *Nature communications*. 2019. V. 10. №1. P. 4354. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>
35. González-Díaz S. N., Arias-Cruz A., Elizondo-Villarreal B., Monge-Ortega O. P. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications // *World Allergy Organization Journal*. 2017. V. 10. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
36. Pillinger T., D'ambrosio E., McCutcheon R., Howes O. D. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models // *Molecular psychiatry*. 2019. V. 24. №6. P. 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
37. González-Cabaleiro R., Mitchell A. M., Smith W., Wipat A., Ofițeru I. D. Heterogeneity in pure microbial systems: experimental measurements and modeling // *Frontiers in microbiology*. 2017. V. 8. P. 1813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01813>
38. Hellweger F. L., Clegg R. J., Clark J. R., Plugge C. M., Kreft J. U. Advancing microbial sciences by individual-based modelling // *Nature Reviews Microbiology*. 2016. V. 14. №7. P. 461-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.62>

#### References:

1. Romanchuk, N., Bulgakova, S., Treneva, E., Volobuev, A., & Kuznetsov, P. (2022). Neurophysiology, Neuroendocrinology and Nuclear Medicine: Homo sapiens Longevity Routing. *Bulletin of Science and Practice*, 8(4), 251-299. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>
2. Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I. (2019). Neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive disorders and disorders. *Bulletin of Science and Practice*. 5(11). 176-196. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>

3. Romanchuk, N. P. (2021). Brain Homo sapiens XXI century: neurophysiological, neuroeconomic and neurosocial decision-making mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9). (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/23>
4. Romanchuk N. P. (2021). Bioelementology and nutritionology of the brain. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9). (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/22>
5. 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>
6. Romanov, D., & Romanchuk, N. (2022). Alzheimer's Disease and Nuclear Medicine: Circadian Stress and Neuroinflammation, Neurocomplication and Neurorehabilitation. *Bulletin of Science and Practice*, 8(5), 256-312. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/35>
7. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannaya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara.
8. Bulgakova, S. & Romanchuk, N. (2022). Sexual Activity and Alzheimer's disease: Neuroendocrine Rehabilitation Tools and Technologies. *Bulletin of Science and Practice*, 8(7), 192-240. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/21>
9. Gao, X., Chen, Q., Yao, H., Tan, J., Liu, Z., Zhou, Y., & Zou, Z. (2022). Epigenetics in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.911635>
10. Fyfe, I. (2018). Epigenetics links ageing with Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 14(5), 254-254. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.36>
11. Zhang, L., Young, J. I., Gomez, L., Silva, T. C., Schmidt, M. A., Cai, J., ... & Wang, L. (2021). Sex-specific DNA methylation differences in Alzheimer's disease pathology. *Acta neuropathologica communications*, 9(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01177-8>
12. Zhang, M., Dillio, A. A., Khallaf, R., Robinson, J. F., Hegele, R. A., Comishen, M., ... & Rogaeva, E. (2019). Genetic and epigenetic study of an Alzheimer's disease family with monozygotic triplets. *Brain*, 142(11), 3375-3381.
13. Zhang, Y., Zhang, Z., Li, L., Xu, K., Ma, Z., Chow, H. M., ... & Li, J. (2020). Selective loss of 5hmC promotes neurodegeneration in the mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 34(12), 16364-16382. <https://doi.org/10.1096/fj.202001271R>
14. Ryman, D. C., Acosta-Baena, N., Aisen, P. S., Bird, T., Danek, A., Fox, N. C., ... & Salloway, S. (2014). eld, R. Sperling, PN Tariot, C. Xiong, JC Morris and RJ Bateman. *Neurology*, 83, 253-260.
15. Fagan, A. M., Henson, R. L., Li, Y., Boerwinkle, A. H., Xiong, C., Bateman, R. J., ... & Lott, I. T. (2021). Comparison of CSF biomarkers in Down syndrome and autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 20(8), 615-626. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00139-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00139-3)
16. Ma, Y., Yu, L., Olah, M., Smith, R., Oatman, S. R., Allen, M., ... & De Jager, P. L. (2020). Epigenomic features related to microglia are associated with attenuated effect of APOE ε4 on Alzheimer's disease risk in humans. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 16(Suppl 2). <https://doi.org/10.1002/2Falz.043533>
17. Hampel, H., Nisticò, R., Seyfried, N. T., Levey, A. I., Modeste, E., Lemercier, P., ... & Alzheimer Precision Medicine Initiative. (2021). Omics sciences for systems biology in Alzheimer's disease: State-of-the-art of the evidence. *Ageing Research Reviews*, 69, 101346. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101346>



18. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43–70. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
19. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67–110. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
20. Pyatin, V., Maslova, O., & Romanchuk, N. (2022). Alzheimer's Disease and Melatonin/Testosterone/Estrogens: Neurophysiological and Neuroendocrinological Routing of Longevity. *Bulletin of Science and Practice*, 8(8), 97-128. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>
21. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 5(6), 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16>
22. Bulgakova, S., Romanchuk, P., Romanchuk, N., Pyatin, V., Romanov, D., & Volobuev, A. (2019). Alzheimer's Disease and Artificial Intelligence: Long-term Personalized Rehabilitation and Medical and Social Support. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 136-175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>
23. Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). Immune Homeostasis: New Role of Micro- and Macroelements, Healthy Microbiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(10), 206-233. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/22>
24. Romanchuk, N. (2020). Healthy Microbiota and Natural Functional Nutrition: Humoral and Cellular Immunity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(9), 127-166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>
25. Sirotko, I. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2021). Genetics and Epigenetics of Alzheimer's Disease: new Cognitive Technologies and Neurocommunication. *Bulletin of Science and Practice*, 7(2), 89-111. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/63/09>
26. McCarthy, M., & Raval, A. P. (2020). The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*, 17, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01998-9>
27. Saito, K., & Cui, H. (2018). Emerging roles of estrogen-related receptors in the brain: potential interactions with estrogen signaling. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1091. <https://doi.org/10.3390/ijms19041091>
28. Moran, V. E., Echeverria, F., Barreto, G. E., Echeverria, J., & Mendoza, C. (2021). Estrogenic plants: to prevent neurodegeneration and memory loss and other symptoms in women after menopause. *Frontiers in pharmacology*, 993. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>
29. Romanchuk, P., Volobuev, A., & Sirotko, I. (2013). Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. Book. (in Russian).
30. Volobuev, A., Romanchuk, N., Maslova, O., Pyatin, V., & Romanov, D. (2022). Nuclear Medicine Problems and Cognitive Rehabilitation. *Bulletin of Science and Practice*, 8(6), 308-350. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33>
31. Cheng, Y. J., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8654. <https://doi.org/10.3390/ijms22168654>
32. Pyatin, V., Maslova, O., & Romanchuk, N. (2022). Neurosciences and Nuclear Medicine: Modeling and Predicting Neurorehabilitation of Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 8(9), 211-275. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/82/30>



33. Volobuev, A., Kolsanov, A., Romanchuk, N., Romanov, D., Davydkin, I., & Pyatin, V. (2020). Genetic-Mathematical Modeling of Population Interaction, New Psychoneuroimmunoendocrinology and Psychoneuroimmunology. *Bulletin of Science and Practice*, 6(11), 85-103. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/09>
34. Wang, S., Fan, K., Luo, N., Cao, Y., Wu, F., Zhang, C., ... & You, L. (2019). Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models. *Nature communications*, 10(1), 4354. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>
35. González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B., & Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organization Journal*, 10, 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
36. Pillinger, T., D'ambrosio, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2019). Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular psychiatry*, 24(6), 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
37. González-Cabaleiro, R., Mitchell, A. M., Smith, W., Wipat, A., & Ofițeru, I. D. (2017). Heterogeneity in pure microbial systems: experimental measurements and modeling. *Frontiers in microbiology*, 8, 1813. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01813>
38. Hellweger, F. L., Clegg, R. J., Clark, J. R., Plugge, C. M., & Kreft, J. U. (2016). Advancing microbial sciences by individual-based modelling. *Nature Reviews Microbiology*, 14(7), 461-471. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.62>

Работа поступила  
в редакцию 12.01.2023 г.

Принята к публикации  
18.01.2023 г.

*Ссылка для цитирования:*

Романчук Н. П., Булгакова С. В., Волобуев А. Н., Краснов С. В., Середина Г. И., Зиганшина В. М., Сивакова Е. В., Маслова О. А., Пятин В. Ф. Альцгеймера болезнь: биофизика, генетика, эпигенетика, нейровизуализация, биоэлементология, нутрициология, лечение, профилактика и нейротренинги // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9. №2. С. 131-170. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/87/18>

*Cite as (APA):*

Romanchuk, N., Bulgakova, S., Volobuev, A., Krasnov, S., Seredina, G., Ziganshina, V., Sivakova, E., Maslova, O., & Pyatin, V. (2023). Alzheimer's Disease: Biophysics, Genetics, Epigenetics, Neuroimaging, Bioelementology, Nutriciology, Treatment, Prevention and Neurotrenching. *Bulletin of Science and Practice*, 9(2), 131-170. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/87/18>