УДК 616.83/.85:616.89 https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06

СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ И МЕТОДИКИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ЗДОРОВОГО СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ ЧЕЛОВЕКА РАЗУМНОГО

©Романчук П. И., *ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-код: 2546-9211, акад. РАМТН, Гериатрический центр, г. Самара, Россия, Romanchukpi@yandex.ru*
©Волобуев А. Н., *д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru*

MODERN TOOLS AND METHODS OF EPIGENETIC PROTECTION OF HEALTHY AGING AND LONGEVITY OF THE HOMO SAPIENS

©Romanchuk P., *0000-0001-8777-3097, Scopus ID: 6507227084, SPIN-code: 3058-9038, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin_vf@list.ru*
©Volobuev A., *Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru*

Аннотация. Человеческий мозг — это главный инструмент и самый ценный ресурс на нашей планете. Новая эпигенетика *Homo sapiens* и мозг *H. 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. Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, являются актуальными в биогеронтологических, биофизических и нейрофизиологических исследованиях, особенно с точки зрения медицинской экономики. 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. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг–глаза–сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений. Биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения позволяют исследовать экспрессию тысяч генов, которые будут использованы в качестве биомаркеров. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта являются современными инструментами диагностики и профилактики когнитивных нарушений и здорового старения мозга *H. sapiens*.

Abstract. The human brain is the main tool and the most valuable resource on our planet. New epigenetics *Homo sapiens* and *H. sapiens* brain manage the interaction of genetic and epigenetic

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

programs of aging and healthy longevity. Epigenetic clocks are mathematical models and artificial intelligence that predict the biological age of a person using DNA methylation data and are the most accurate biomarkers of the aging process. Genetic and epigenetic factors that limit a person's life expectancy are relevant in biogerontological, biophysical and neurophysiological studies, especially from the point of view of the medical economy. Cerebrovascular aging can be considered from several points of view, including changes in vascular density (number of capillaries and arterioles), vascular plasticity (dynamic regulation of vascular density or structure) and vascular reactivity (adaptation of vessels to acute metabolic changes in tissues). The main control mechanisms in the cerebral circulation are unique in comparison with other vascular channels and include, but are not limited to such features as the blood-brain barrier, perivascular innervation, intracellular communication between neurons, perivascular glial cells and smooth muscle cells, high tissue metabolism, lack of anoxic tolerance and the presence of collateral arteries. Multidisciplinary and multimodal interaction in the triad brain-eyes-vessels makes it possible to identify early biomarkers of both general accelerated and pathological aging, and to diagnose neurodegeneration in a timely manner, and to carry out effective neurorehabilitation of cognitive impairment. Biochipping, neural and brain chips, the next (new) generation sequencing technology will allow the study of the expression of thousands of genes that will be used as biomarkers. Combined and hybrid methods of neuroimaging in collaboration with artificial intelligence technologies are modern tools for the diagnosis and prevention of cognitive impairment and healthy aging of the *H. sapiens* brain.

Ключевые слова: новая эпигенетика, мозг *Homo sapiens*, научные публикации по эпигенетике, старение, долголетие, возрастные заболевания, воспаление, биомаркеры, геронтология, эпигенетические часы.

Keywords: new epigenetics, Homo sapiens brain, scientific publications on epigenetics, aging, longevity, age-related diseases, inflammaging, biomarkers, geroscience, epigenetic clocks.

Целью исследования является установить основные современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия человека разумного.

В настоящем исследовании были рассмотрены три эпигенетические проблемы:

1. Современная эпигенетическая защита мозга *Homo sapiens*.

2. Эпигенетические часы и искусственный интеллект: диагностика, лечение, профилактика здорового старения *H. sapiens* и мозга *H. sapiens*.

3. Эпигенетическое регулирование при сердечно–сосудистом старении и возраст — ассоциированных заболеваниях.

Нейротехнологии–2024, нейротехнологии–2030 и нейротехнологии–2045 — это генетическая и эпигенетическая программа «Homo Sapiens Brain», гериатрическая гибридная «The Secret» долгосрочная нейрореабилитация, нейротехнологии «Brain–computer interface» и нейросети «мозг и микробиота» — это долговременное пациент–ориентированное мультимодальное системное взаимодействия врача–пациента во всех сферах жизнедеятельности.

Разработан и внедрен [1] комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

Человеческий мозг — главный инструмент и самый ценный ресурс на нашей планете. Новая эпигенетика *H. sapiens* и мозга *H. sapiens* управляет взаимодействием генетических и эпигенетических программ старения и здорового долголетия [2].

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, безусловно, являются правомерными аспектами биогеронтологических исследований, особенно с точки зрения медицинской экономики. Продолжительность жизни не может быть приравнена к длительному периоду здоровья и здорового старения [2].

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. Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, являются актуальными в биогеронтологических, биофизических и нейрофизиологических исследованиях, особенно с точки зрения медицинской экономики [2].

Комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств позволяет установить, ограничивают ли возрастные изменения кровотока или перенос питательных веществ из крови в мозг функцию тканей в сильно локализованных областях мозга и прямо или косвенно приводят к нарушению структуры и функции [1].

Конструкция «когнитивного мозга» представляет собой набор переменных, включая интеллект, образование и умственную стимуляцию, которая предположительно позволяет мозгу адаптироваться к основным патологиям, поддерживая когнитивную функцию, несмотря на лежащие в основе нейронные изменения. Мозг *H. sapiens* также указывает на устойчивость к нейропатологическим повреждениям и может быть определен как способность оптимизировать или максимизировать производительность за счет эффективного набора нейронных сетей и/или альтернативных когнитивных стратегий. Познание в детском возрасте, уровень образования и занятия для взрослых — все это независимо друг от друга способствует формированию когнитивного резерва [1].

Исследование [3], «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 [4].

Когнитивное снижение является отличительной чертой старения нервной системы, характеризуется увеличением потери памяти и ухудшением умственных способностей, что в свою очередь создает благоприятный фон для развития нейродегенеративных заболеваний [5-8].

Рассмотрены способы [6, 7] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболомики и сбалансированного функционального питания, с целью клинического применения комбинированных активных методов повышения качества функционирования головного мозга человека. Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т. д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей.

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Мозг стареет, мы склонны испытывать когнитивное снижение и подвержены большему риску нейродегенеративных заболеваний и деменции. Симптомы хронических нервно-психических заболеваний также обостряются в процессе старения. Однако процесс старения не оказывает на людей единообразного воздействия; и, по сути, процесс старения не представляется единообразным даже внутри отдельного человека. Современные нейровизуализационные исследования старения мозга и использования информативных биомаркеров старения организма, включая длину теломер, эпигенетические часы и силу захвата и т. д., устанавливают прогноз хронологического возраста у здоровых людей. В настоящее время они применяются к группам неврологических и психиатрических заболеваний, чтобы дать представление о том, как эти заболевания взаимодействуют с процессом старения, и дать индивидуальные прогнозы о будущем здоровье мозга и тела. Исследуется интеграции различных видов биологических измерений, как из мозга, так и тела, чтобы построить более полные модели процесса биологического старения [8, 9].

Одним из наиболее пагубных изменений, происходящих на молекулярном уровне в головном мозге во время старения, является модификация эпигенетических механизмов, контролирующих экспрессию генов. В результате этих эпигенетических изменений в транскриптоме большинство функций мозга, включая синаптическую пластичность, обучение и память, с возрастом снижаются. Эпигенетические механизмы, изменяющиеся в процессе старения, включают метилирование ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК-опосредованную регуляцию генов [10, 11].

Экспрессия генов в стареющем мозге зависит от транскрипционных сигналов, генерируемых возрастной физиологией, взаимодействующей с генетическими и эпигенетическими программами. В свою очередь, факторы окружающей среды влияют на эпигенетические механизмы, такие как эпигенетическая связь с окружающей средой может способствовать накоплению клеточного повреждения, восприимчивости или устойчивости к стрессорам, а также вариабельности траектории возрастного когнитивного снижения. Эпигенетические механизмы, метилирование ДНК и модификации гистонов, изменение структуры хроматина и доступность ДНК. Кроме того, малые некодирующие РНК, называемые микроРНК (миРНК), связываются с мессенджерной РНК (мРНК) для регулирования трансляции. Главные современные проблемные вопросы, касающиеся эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, связанных со старением головного мозга и возрастным когнитивным снижением [12, 13].

Эпигенетика старения и долголетия обеспечивает углубленный анализ эпигенетической природы старения и роли эпигенетических факторов в опосредовании связи между ранним жизненным опытом, здоровьем и старением на протяжении всей жизни. В главах ведущих международных авторов исследуется влияние неблагоприятных условий в раннем возрасте, которые могут приводить к нарушению эпигенетических путей, а также потенциал коррекции этих нарушенных путей с помощью целенаправленных терапевтических вмешательств. Эпигенетические часы — это математические модели, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения. Современная проблема состоит в познании молекулярных механизмов, управляющих скоростью таких часов [14, 15].

Новая эпигенетика *H. sapiens* управляет взаимодействием эпигенетических механизмов старения и долголетия с биологией, биофизикой, физиологией и факторами окружающей среды в регуляции транскрипции. Старение — это структурно–функциональная перестройка (перепрограммирование) и постепенное снижение физиологических функций организма, которые приводят к возрастной потере профессиональной пригодности, болезням, и к

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

смерти. Понимание причин старения составляет одно из самых проблемных междисциплинарных направлений (Рисунок 1; Таблица 1) [1, 10, 12, 14, 16-22].

Рисунок 1. Научные публикации по эпигенетике, период издания 2013–2019 годы.

Генная регуляция является важнейшим узлом в этой сети. Эпигенетические метки и факторы транскрипции играют ключевую роль почти для каждого клеточного процесса, а возрастные изменения в регуляции генов, в свою очередь, могут вызвать появление других признаков старения в результате эффекта снежного кома. Другим ключевым моментом в роли эпигеномных изменений с возрастом является то, насколько пластичны и устойчивы эпигеномные сети. Понимание того, как экологические стимулы могут модулировать эти сети, не только повысит наше понимание старения, но и может привести к открытию новых (или перепрофилированнию) соединений, которые могут замедлить или даже обратить вспять прогрессирование старения.

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 выявление различных факторов, влияющих на процесс старения и долголетия, делают акцент, как эти детерминанты влияют на продолжительность жизни Homo Sapiens, являются современным медико-социальным инструментом, а также мультимодальным ключом междисциплинарного и межведомственного взаимодействия [1-3].

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 долглетия.

Старение — это постепенный процесс, который в конечном итоге заканчивается смертью организма. Вместе, многочисленные исследования в различных модельных организмах показали, что старение является результатом дисфункции сложной сети, которая поддерживает здоровье организма, гомеостаз тканей и стрессоустойчивость. Выяснение того,

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

как именно эта сеть связана и как она начинает идти наперекосяк, будет ключом к пониманию старения.

Наконец, мы не до конца понимаем молекулярную основу межвидовых и внутривидовых различий в продолжительности жизни. Разнообразие продолжительности жизни между видами, даже близкородственными видами, иллюстрирует то, что старение и долговечность развиваются, и предполагает, что уникальные молекулярные механизмы могут лежать в основе исключительно долгой или короткой продолжительности жизни, обнаруженной в природе.

Различия в продолжительности жизни также существуют между особями одного и того же вида. Например, половые диморфизмы в генетике (из-за наличия другой хромосомы) и эпигенетике (из-за индукции различных программ экспрессии генов) могут информировать молекулярную основу о полоспецифической продолжительности жизни, возрастной предрасположенности к заболеваниям и ответах на вмешательства. Изучение «экстремальных» вариантов индивидуальной вариации продолжительности жизни, вероятно, покажет, что эта вариация является главным образом результатом эпигенетических различий и может служить отличной моделью для обеспечения ключевых представлений о роли эпигеномных изменений в вариации продолжительности жизни.

Старение характеризуется прогрессирующим функциональным снижением на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях [23, 24]. Когда организм стареет, он становится хрупким, повышается его восприимчивость к болезням и повышается вероятность его смерти. У людей возраст является главным фактором риска развития целого ряда заболеваний, включая нейродегенерацию, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, остеопороз и рак. За последние десятилетия большое количество исследований показало, что молекулярное и клеточное снижение старения может быть организовано в несколько эволюционно сохраненных признаков или столпов старения [23].

Генетический и эпигенетический вклад в старение и долголетие человека огромен. В то время как факторы окружающей среды и образа жизни важны в более молодом возрасте, вклад генетики проявляется более доминантно в достижении долголетия и здоровой старости. Эпигеномные изменения во время старения глубоко влияют на клеточную функцию и устойчивость к стрессу. Дисрегуляция транскрипционных и хроматиновых сетей, вероятно, является важнейшим компонентом старения [24].

Основные гистоновые белки, которые упаковывают ДНК и содержат нуклеосомы, подвержены различным посттрансляционным модификациям. Дифференциальный набор гистон-модифицирующих ферментов и комплексов факторами транскрипции формирует паттерны гистонных меток в геноме. Гистонные метки, в том числе H3K27me3, H3K4me3, H3K27ac, H3K14ac и H3K36me3, помогают контролировать экспрессию генов. Точные молекулярные механизмы регуляции генов, опосредованных гистонными маркерами, не полностью изучены, но, вероятно, включают стимулирование или ингибирование рекрутирования транскрипционных механизмов. Гистонные метки могут также действовать для подавления транскрипции через образование гетерохроматина (т. е. H3K9me3, H4K20me2) и регулировать стабильность генома (т. е. H3K56ac, H3K14ac) (Рисунок 2) [23].

Изменение состояний хроматина в процессе старения. Во время старения и появления клеточного старения происходит общая потеря гетерохроматина, которая характеризуется потерей репрессивных гистонных маркеров (H3K9me3), метилирования ДНК, наполнения нуклеосом и связывания белка 1 гетерохроматина (HP1). Эти изменения связаны с потерей ядерной пластинки. В активных областях генома (эухроматин) изменяется паттернирование гистонных меток (активная метка H3K4me3, репрессивная метка H3K27me3 и метка

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

удлинения транскрипции H3K36me3), увеличивается метилирование ДНК в определенных локусах и происходит ремоделирование нуклеосом. Вместе эти изменения могут вызвать изменение экспрессии генов с возрастом и способствовать прогрессированию старения [23].

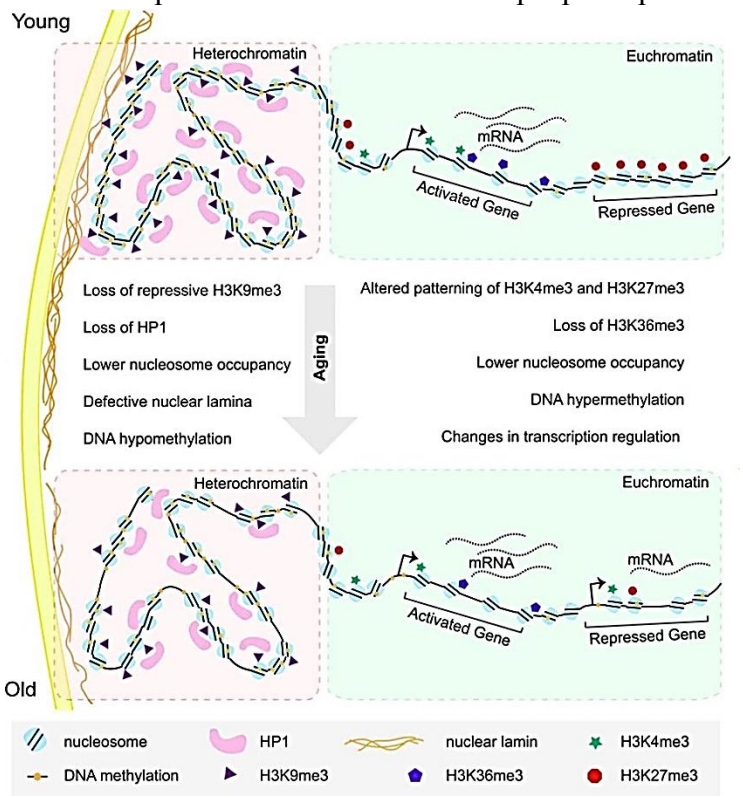

Рисунок 2. Изменения состояния хроматина при старении. Повышенное старение клеток приводит к потере гетерохроматина [23]

Крупномасштабные биоинформационные анализы выявили вовлеченность многочисленных сетей взаимодействия. По мере того, как молодая хорошо дифференцированная клетка реплицируется в конечном старении, происходит дрейф высокорегулируемых хроматиновых меток в сторону энтропийной середины между репрессированными и активными, так что гены, которые ранее были неактивны, «утекают». Происходит нарушение связности хроматина таким образом, что топологически ассоциированные домены и их изоляторы ослабевают, и четко определенные блоки конститутивного гетерохроматина уступают место генерализованным, связанным со старением гетерохроматиновым очагам. Вместе эти явления способствуют старению [24].

Эпигенетические факторы включают влияние окружающей среды и выбор образа жизни, а также регулирование и сохранение микробиома. Последнее, в частности, заслуживает дальнейшего изучения. Дисрегуляция транскрипционных и хроматиновых сетей, вероятно, является важнейшим компонентом старения. Эпигеномные изменения во время старения глубоко влияют на клеточную функцию и стрессоустойчивость. Исследования возраст-зависимых эпигеномных изменений, должны привести к ключевому пониманию процесса старения и разработке средств замедления или даже обращения вспять этих изменений и предотвращения возрастных заболеваний [25].

Баланс между полезными и вредными факторами во время старения на Рисунке 3 [25]. К благоприятным факторам относятся молекулы омоложения, такие как TIMP2, механизмы клиренса повреждений и функции органелл, в то время как к неблагоприятным факторам относятся повреждение ДНК, белковые агрегаты и микросреда, создаваемая стареющими

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

клетками. Кроме того, происходит также потеря ядерной целостности и стабильности генома, а также укорочение теломер и накопление белковых агрегатов.

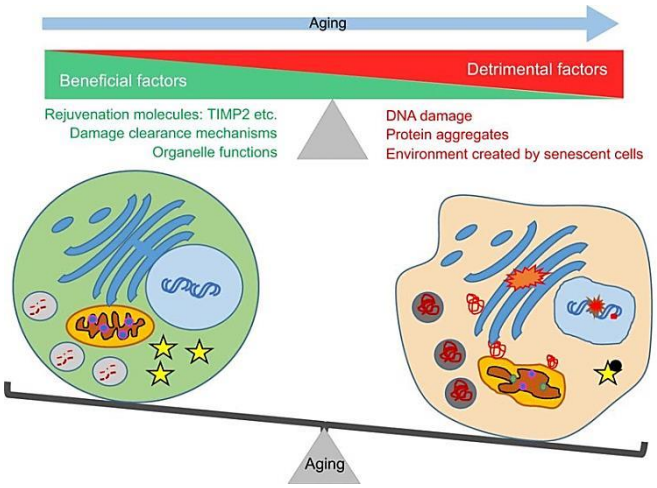

Рисунок 3. Баланс между полезными и вредными факторами во время старения [25]

Различные стрессоры, встречающиеся во время старения, такие как эрозия теломер, повреждение ДНК, окислительный стресс, активация онкогена и/или потеря опухолевого супрессора и другие, могут вызывать старение клеток (Рисунок 4). Неудавшийся клиренс стареющих клеток во время старения может быть пагубным, поскольку они могут вызывать анатомические повреждения, такие как накопление атеросклеротической бляшки, нарушать гомеостаз ткани, занимая физиологические ниши, или приводить к потере способности к регенерации ткани [25].

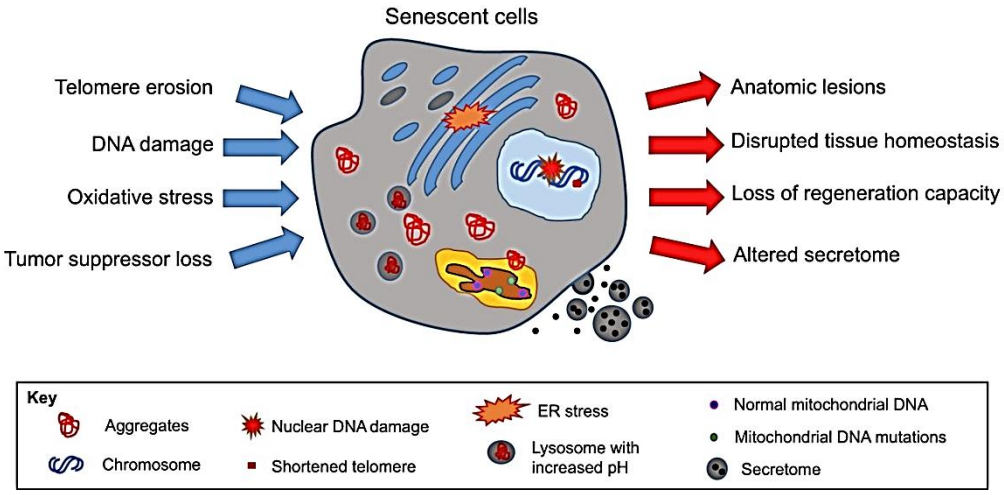

Рисунок 4. Отрицательные последствия старения клетки в старых организмах [25]

Эпигенетические механизмы играют различные решающие роли в развитии болезни Альцгеймера и дают возможности для эпигенетически обоснованной терапии (Рисунок 5). Болезнь Альцгеймера является хорошо известным нейродегенеративным расстройством, понимание роли эпигенетики в механизме нейродегенеративного заболевыания фокусируется на метилировании ДНК, ремоделирование хроматина, модификация гистонов и некодирующая регуляция РНК [26].

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

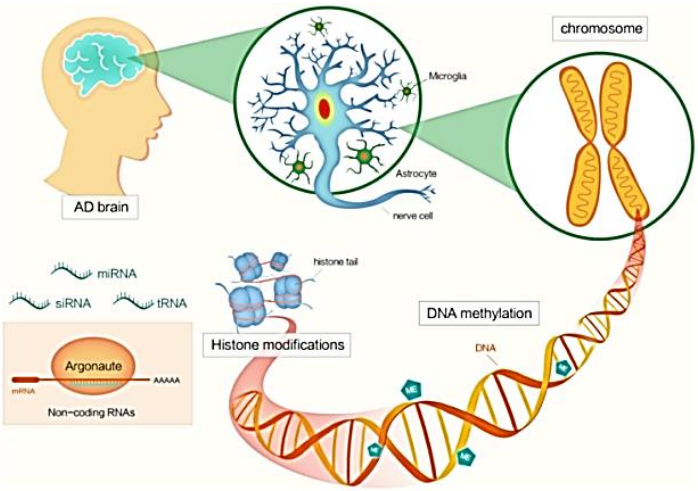

Рисунок 5. Эпигенетические факторы при болезни Альцгеймера [26].

Циркадианные ритмы обеспечивают селективно определять потребность в питательных веществах и гарантировать оптимальную метаболически емкость во время активных часов. Ухудшение нарушение циркадных ритмов связано с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Установлено, что метаболические заболевания связаны с нарушением часового механизма. Циркадные часы регулируют многие транскрипционно-трансляционные процессы, влияющие на весь метаболизм клетки и в частности митохондриальную деятельность. Активация сиртуинов деацетилирует основные компоненты часов, в то время как снижение уровня кислорода способствует активации HIF1, которые связываются с промоторами и активируют гены часов. Удлиненные митохондрии способствуют сцеплению и эффективному производству АТФ, начиная новый цикл (Рисунок 6) [27].

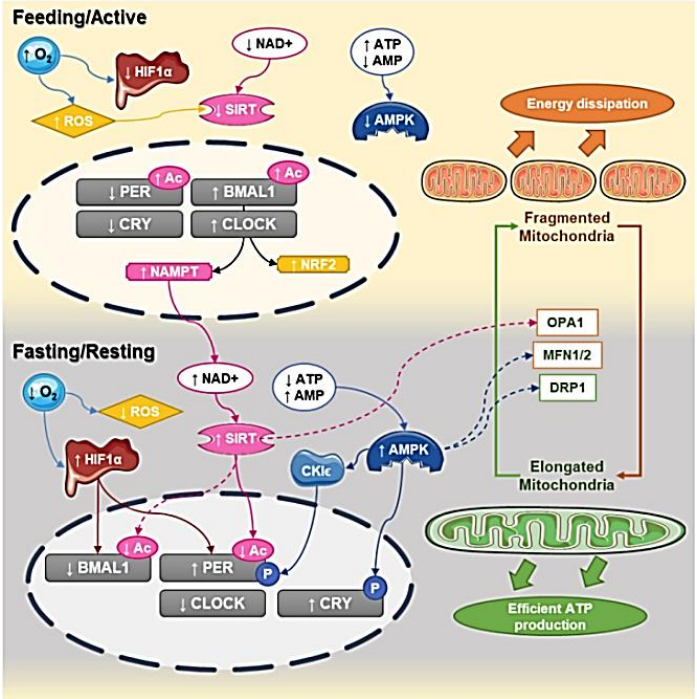

Рисунок 6. Циркадианные взаимодействия между часами и митохондриальной динамикой [27]

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук, позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме [5], осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования,

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [5, 28, 29].

Рассмотрены способы [30] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболомики и сбалансированного функционального питания, с целью клинического применения комбинированных активных методов повышения качества функционирования головного мозга человека. Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т.д.), т.е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей.

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

Схематично показано (Рисунок 7), как некоторые внешние вмешательства вызывают долголетие, часто, или частично, через стимулирование аутофагии. Выделение розовым цветом относится к диетическим, химическим или терапевтическим вмешательствам, которые могут продлить продолжительность жизни, по крайней мере, в некоторых организмах. Стрелки указывают на стимулирующие эффекты, а заблокированные линии — на ингибирующие [31].

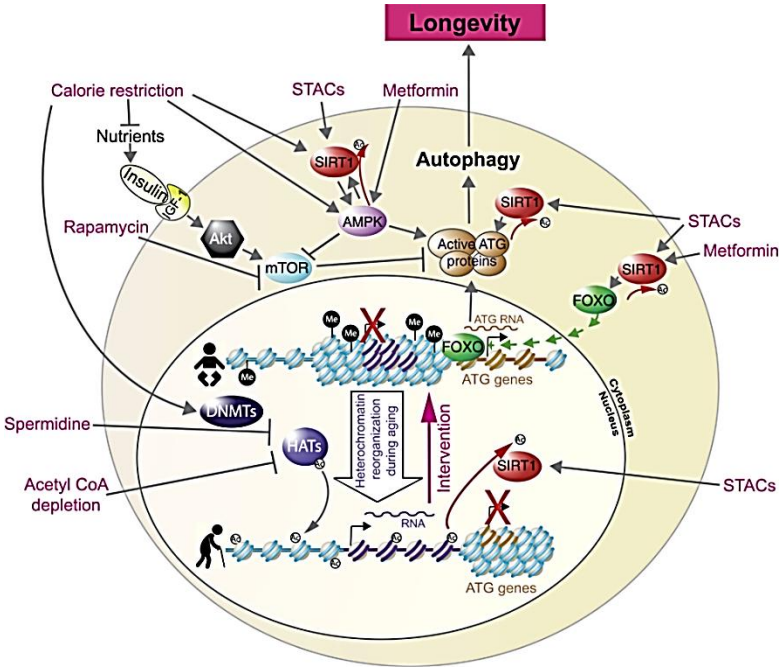

Рисунок 7. Эпигенетические пути и долголетие, роль аутофагии [31]

Из этих исследований вытекает несколько важных выводов: вместо того, чтобы быть генетически предопределенным, продолжительность нашей жизни в значительной степени

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

определяется эпигенетически; диета и другие воздействия окружающей среды могут влиять на продолжительность нашей жизни, изменяя эпигенетическую информацию; и ингибиторы эпигенетических ферментов могут влиять на продолжительность жизни модельных организмов. Эти новые данные позволяют лучше понять механизмы, участвующие в старении. Учитывая обратимый характер эпигенетической информации, эти исследования выделяют захватывающие возможности для терапевтического вмешательства при старении и связанных с возрастом заболеваниях [31].

Когнитивное снижение является отличительной чертой старения нервной системы, характеризуется увеличением потери памяти и ухудшением умственных способностей, что в свою очередь создает благоприятный фон для развития нейродегенеративных заболеваний. Одним из наиболее пагубных изменений, происходящих на молекулярном уровне в головном мозге во время старения, является модификация эпигенетических механизмов, контролирующих экспрессию генов. В результате этих эпигенетических изменений в транскриптоме большинство функций мозга, включая синаптическую пластичность, обучение и память, с возрастом снижаются. Эпигенетические механизмы, изменяющиеся в процессе старения, включают метилирование ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК-опосредованную регуляцию генов.

Современные данные, касающиеся изменений эпигенетических модификаций вместе с молекулярными механизмами, лежат в основе нарушения транскрипции нейрональных генов в процессе старения [32].

Старение связано со снижением нескольких когнитивных процессы: эпизодическая память, внимание и исполнительные функции, которые зависят от гиппокампа и префронтальной коры. Тем не менее, не все люди стареют с одинаковой скоростью. Вариабельность траектории когнитивного старения связана с генетическими и экологическими факторами, которые влияют на накопление клеточного повреждения и восприимчивость или устойчивость к стрессорам старения. Эта изменчивость в когнитивное старение фенотипов подчеркивает, что хронологический возраст является плохим предиктором функционального упадка. Скорее, функциональный или физиологический возраст, определяемый биомаркерами (т. е., биологический возраст), обеспечивает лучшую оценку траектории успешного или патологического старения. Микрочип и технология секвенирования следующего поколения позволяет исследовать экспрессию тысяч генов, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров физиологического и/(или) функционального возраста и указать на механизмы, лежащие в основе изменчивости старения [33].

Комбинированное основное действие различных эпигенетических факторов на человека из различных источников, присутствующих в окружающей среде, определено на Рисунке 8. Хотя некоторые из них могут быть полезны для здоровья и поведения, другие могут быть вредными и мешать телу и головному мозгу, создавая дисбаланс, который может проявляться как болезнь или психологическое расстройство. Некоторые из перечисленных благотворных влияний включают физические упражнения, микробиом (полезные кишечные бактерии) и альтернативную медицину, в то время как вредные влияния включают воздействие токсичных химических веществ и наркотиков злоупотребления. Такие факторы, как диета, сезонные изменения, финансовое положение, психологическое состояние, социальные взаимодействия, терапевтические препараты и воздействие болезни, могут оказывать благотворное или вредное воздействие в зависимости от конкретного характера воздействия. Таким образом, окружающая среда дополняет и формирует здоровье человека [34].

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

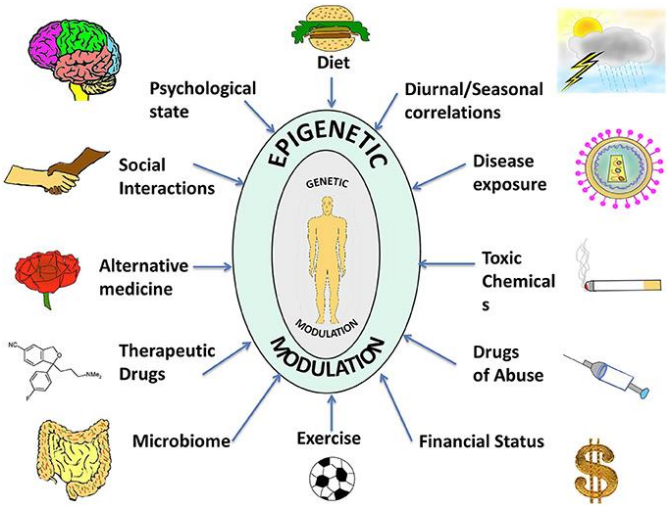

Рисунок 8. Эпигенетические факторы воздействия на человека [34]

Молекулярные механизмы, определяющие влияние метаболизма на возможные паттерны дисрегуляции генов, лежат в основе причинно-следственных связей и возникновения метаболических заболеваний, далеко не до конца изучены.

Помимо влияния диетических привычек на эпигенетическую регуляцию метаболизма существует еще несколько социальных факторов, таких как режим сна, время приема пищи и рабочие смены, которые вызывают циркадное рассогласование. Даже одна ночь недосыпания приводит к гиперметилированию различных тканеспецифических часовых генов, что приводит к повышению инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе. Кроме того, метаболиты являются субстратами, используемыми для формирования модификаций хроматина и играют фундаментальную роль в деятельности всех биохимических путей. Было показано, что метаболиты, вытекающих из различных пищевых источников могут служить субстратами для транскрипционных факторов и гистонов модификации ферментов, которые потом влияют на уплотнение хроматина. С другой стороны, существует несколько линий доказательств того, что эпигенетика, в свою очередь, может влиять на метаболизм и болезни (Рисунок 9) [35].

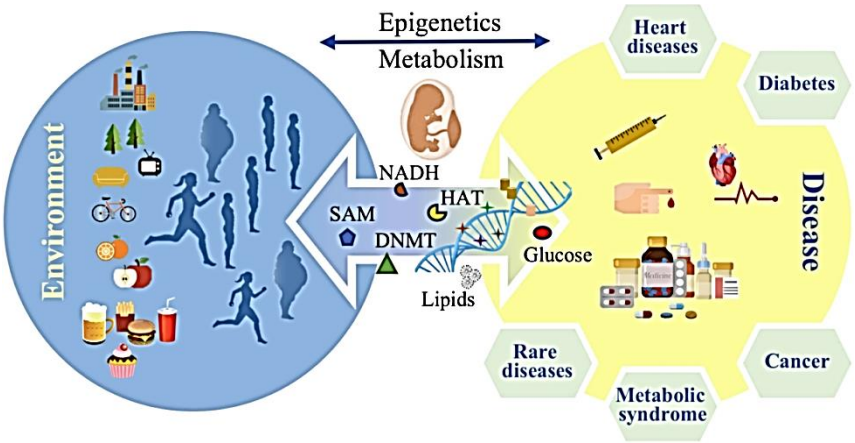

Рисунок 9. Факторы окружающей среды влияют на эпигенетику и метаболизм и контролируют предрасположенность к заболеваниям на более поздних стадиях жизни человека [35]

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Питание и энергетический обмен являются одними из наиболее важных функций, необходимых для поддержания физической формы и выживания организма, и поэтому являются мощными движущими силами эволюции [36].

Диетическая модуляция эпигенома. Хорошо известна важная роль эпигенетических механизмов в развитии и функционировании мозга. Однако прогресс в этой области на пути к пониманию механизмов вызванных диетой изменений ограничен в первую очередь из-за недоступности мозга от живых субъектов человека в сочетании со сложностью эпигенетических сигнатур различных типов клеток в головном мозге.

Все больше данных свидетельствует о том, что различные эпигенетические механизмы (метилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК) взаимосвязаны и образуют «эпигенетическую сеть». Наблюдаемый фенотип, включая глобальное здоровье и возрастные процессы, является конечным результатом ряда интегральных сигналов. 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 вредны. Богатые фруктами и овощами диеты могут оказывать сходное воздействие на ДНК с эпигенетическими препаратами. Более глубокое понимание эпигенетических эффектов и сигнальных путей, активируемых биологически активными пищевыми компонентами, помогло бы оценить роль и потенциальную пользу питательных веществ для нашего здоровья. Питательная эпигенетика может сочетаться с лекарственными средствами для синергического воздействия в целях лечения или профилактики или быть адаптирована для беременных женщин с целью снижения бремени хронических заболеваний у потомства посредством эпигенетически здоровой диеты. Дальнейшие исследования в области питания и эпигенетики может принести значительную пользу общественному здравоохранению, а персонализированное питание может стать частью медицинской программы пациента (Рисунок 10) [37].

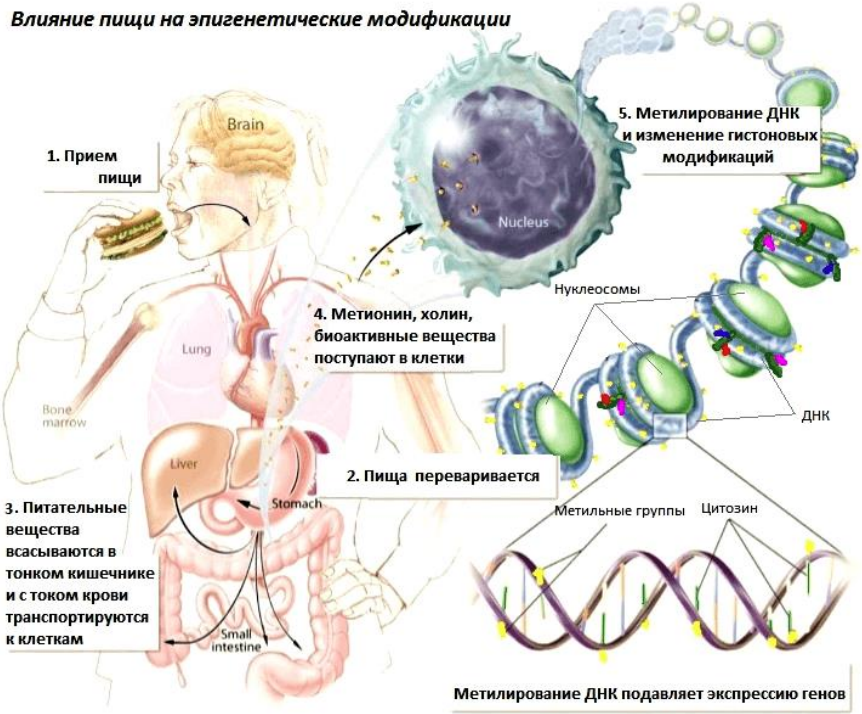

Рисунок 10. Механизм влияния пищи на эпигенетические модификации [37]

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Здоровое старение человека связано с управлением социальной, экономической, «метаболической», поведенческой и психической деятельности. Профилактика является наилучшим способом избежать когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, особенно учитывая болезнь Альцгеймера — как проблему общественного здравоохранения [36, 38, 39].

Болезнь Альцгеймера — это разрушительное нейродегенеративное заболевание, связанное со старением. Прямая причина болезни Альцгеймера остается неясной, но появляются эпидемиологические данные, связывающие данную нейродегенерацию с циркулирующими концентрациями гомоцистеина и витаминов группы В. Эпигенетический анализ показал, что ткани головного мозга при болезни Альцгеймера и альцгеймероподобных заболеваниях имеют повышенный уровень ацетилирования гистонов по сравнению с неврологически нормальным мозгом. Предполагается, что вызванные диетой эпимутации в раннем возрасте повышают риск развития различных хронических заболеваний в более поздние сроки жизни и могут даже передаваться будущим поколениям по аналогии с мутациями последовательности ДНК. Однако доказать причинно-следственную связь эпигенетических изменений у человека достаточно сложно [36, 39-41].

Таким образом, вызванные диетой изменения в эпигенетической регуляции могут быть внутренним адаптивным механизмом, посредством которого диета может модифицировать экспрессию генов, регулирующих метаболизм, чтобы приспособиться к долгосрочным изменениям в питании. Наследование таких изменений может быть логической адаптацией в популяции, и дальнейшее изучение этой темы будет поддерживать парадигму, в которой семейное наследование риска заболевания передается не только генами, но и эпигенетической информацией, накопленной за предыдущие поколения [36, 37].

Настоящее изобретение [42] направлено на достижение технического результата, заключающегося в повышении профилактического воздействия на организм человека за счет введения жизненно важных пищевых веществ в функциональный пищевой продукт для подавления свободнорадикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертонии (АГ) и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола путем оптимизации качественной структуры компонентов продукта.

В рамках изобретений [42, 53] рассматривается новый состав функционального пищевого продукта (ФПП) в виде продукта быстрого приготовления для диетического и профилактического питания. Поэтому далее изобретение рассматривается на примере ФПП. Питание ФПП является методом подавления свободнорадикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса при АГ, восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола. Постоянное применение ФПП состава с большим содержанием антиоксидантов, витаминов и микроэлементов, особенно цинка и селена, является надежным средством в восстановлении мужского и женского здоровья. Целесообразно включение ФПП в виде макробиотического продукта в системокомплекс лечебно-профилактических мероприятий диетического, лечебного и профилактического питания в условиях амбулаторного, стационарного и санаторно-курортного лечения.

Благотворное влияние на циркадианную синхронизацию, качества сна, настроение и когнитивные показатели — зависят от времени, интенсивности и спектрального состава светового воздействия. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг-глаза-сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений [2, 3, 6].

С позиции доказательной медицины знание генетической предрасположенности к развитию тех или иных функциональных нарушений и заболеваний позволяет в персонифицированной медицине провести эффективные био- и ревитализационные мероприятия [1, 44].

Взаимосвязь данных мониторинга биологического возраста человека с биологической средой (нерациональное питание, и дисбаланс питательных компонентов, потребление алкоголя и некачественной питьевой воды, нерегулярный сон и нарушение циркадианных биоритмов, различные инфекции, длительный гормональный дисбаланс, токсикомания, сигаретный дым, выхлопные газы, загрязнение атмосферы), а также с психологической (климат в семье, на работе, наличие/отсутствие друзей и т.д.) и с электромагнитной (компьютер, мобильный телефон, СВЧ-печь, телевизор и другая бытовая техника, проходящая рядом с домом высоковольтная линия электропередачи и т.д.) позволяют с помощью программ «Активное долголетие» и «Генетика и эпигенетика» управлять здоровым старением Homo Sapiens brain [1, 44]. В связи с этим оценка продолжительности жизни человека на основе медико-социального и биофизико-математического подхода во взаимосвязи с генетической, математической и биофизической оценками (биопоказатели и биомаркеры) влияния фактора случайного мутагенеза как на геном человека в процессе жизнедеятельности, так и на популяцию в целом, позволяет прогнозировать уровень отклонения частоты аллеля от нормы, который свидетельствует о медико-демографической стабильности в регионе [1, 44].

Для восстановления циркадианной нейропластичности мозга предлагается мультимодальная схема: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность. Разработан и внедрен [2] комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

Комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, включает в себя [2]:

Искусственный интеллект, П4 Медицину и цифровое здравоохранение.

Искусственный интеллект — инструмент объемной оценки жизни пациента, семейного анамнеза, физикального обследования, батареи нейропсихологических тестов, лабораторных показателей (биомаркеров), биофизических показателей (биомаркеров) сосудистого старения сердечно-сосудистой системы, нейрофизиологических исследований, нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др.

Генетику (геномные исследования) и эпигенетику (эпигеном и старение, фенотипические исследования и др.).

Нейропсихологическое тестирование (MOCA, MMSE, Mini-Cog, FAB, TMT, GDS и др.).

Комбинированную и гибридную нейровизуализацию с секвенированием нового поколения.

Метаболомику, метагеномику, микробиоту: сбалансированное, функциональное и безопасное питание.

Искусственный интеллект и искусственные нейронные сети.

Биочипирование, нейронные и мозговые чипы.

Комбинированную и гибридную реабилитацию.

Персонифицированное управление биовозрастом.

Медико-социальное и экономическое сопровождение при болезни Альцгеймера, в т.ч. с помощью бытовых роботов и медицинских биороботов.

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Человека: с его информационной «перегрузкой» (интернет, сотовая связь, и др.) и электромагнитной совместимостью: природа, быт, циркадианные гаджеты и «экогаджеты».

Контроль и лечение сосудистых факторов риска и эндокринных нарушений позволяет снизить распространенность длительной нетрудоспособности среди пожилого населения. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта, позволяют понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы нейрореабилитации и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья [38, 41, 45].

Оптимизация [6, 46, 47] нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека. Индивидуальное сочетанное (медикаментозное и немедикаментозное) вмешательство в циркадианную ось «микробиота–кишечник–мозг» с помощью ежедневного употребления функциональных продуктов питания, положительно влияет на когнитивное и психическое здоровье человека. Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук, позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [42, 43].

Разработанный и внедренный продукт питания [42] относится уже к функциональным пищевым продуктам на основе зерновых, так как содержит пищевые волокна, витамины; минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пробиотики, пребиотики.

Эпигенетика, изучение процессов, контролирующих экспрессию генов без изменения последовательности ДНК, подчеркивает важность факторов окружающей среды в регуляции генов. Современная эпигенетики выделяет четыре основных исследовательских направления:

–экспрессия генов;
–молекулярная эпигенетика;
–клиническая эпигенетика;
–эпигенетическая эпидемиология.

Разработан и внедрен [48] способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы организма человека, заключающийся в определении биофизических и биохимических показателей организма человека, при котором дополнительно проводят ЭКГ и ЭхоКГ сердца, и по отклонениям указанных показателей и показаний измерений ЭКГ и ЭхоКГ сердца судят о структурно-функциональных и метаболических изменениях в локальных кровеносных сосудах, региональных сосудистых бассейнах, отличающийся тем, что осуществляют одновременное измерение системного артериального давления на левом и правом плече, левой и правой лодыжке для определения значений лодыжечноплечевого индекса в левой и правой половине туловища и скорости распространения пульсовой волны в левой и правой половинах туловища, а возрастные изменения сердечно-сосудистой системы организма человека оценивают по величине лодыжечноплечевого индекса и указанным показателям измерений в момент регистрации этого импульса, а также по показателям состояния центральной и периферической гемодинамики, изменению геометрии сердца, работе сердечно-сосудистой системы, темпу возрастных изменений и их взаимосвязи [48].

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

В исследовании [49] установлено, что сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index) позволяет оценивать жесткость артериальной стенки, обусловленную ее морфологическими изменениями и, в меньшей степени, сосудистым тонусом, не зависит от уровня артериального давления в момент исследования и отражает истинную жесткость сосудистой стенки. В течение 2 месяцев, на обоих визитах пациентам (через 24 недели) проводилась объемная сфигмоплетизмография на аппарате “VaSera-1000” (FukudaDenshi, Япония) в прецизионном режиме. Анализировали следующие параметры: артериальное систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД соответственно) на правой (RB), левой (LB) верхней конечности и на правой (RA), левой (LA) нижней конечности; скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между предплечьем и правой лодыжкой (R-PWV, м/с) и предплечьем и левой лодыжкой (L-PWV, м/с); индекс аугментации (AI) — отношение амплитуды волны, возникающей при сложении первичной и отраженной волн, к амплитуде первичной волны, возникающих при систоле левого желудочка; лодыжечно-плечевой индекс (R/L-ABI) справа/слева; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index). Именно CAVI позволяет оценивать жесткость артериальной стенки, обусловленную ее морфологическими изменениями и, в меньшей степени, сосудистым тонусом, не зависит от уровня артериального давления в момент исследования и отражает истинную жесткость сосудистой стенки. Все показатели рассчитывались автоматически. Методика измерения показателей соответствует рекомендациям, отраженным в инструкции к аппарату “VaSera-1000”.

Старение связано с прогрессирующим снижением структуры и функции сердечно-сосудистой системы. Накопление доказательств связывает сердечно-сосудистое старение с эпигенетическими изменениями, включающими сложное взаимодействие метилирования ДНК, посттрансляционных модификаций гистонов и динамической занятости нуклеосом, регулируемой многочисленными эпигенетическими факторами. Достижения в области геномной технологии привели к глубокому пониманию реорганизации хроматина как при сердечно-сосудистом старении, так и при заболеваниях. Обобщены последние открытия в области эпигенетических механизмов, участвующих в сердечно-сосудистом старении и заболеваниях, и обсуждаются потенциальные терапевтические стратегии для замедления сердечно-сосудистого старения и борьбы с сопутствующими заболеваниями путем омоложения эпигенетических сигнатур до молодого состояния.

Старение сердца — это сложный процесс, характеризующийся снижением функций сердца и ремоделированием желудочков и предсердий. Этот процесс включает утолщение стенки левого желудочка вследствие гипертрофии кардиомиоцитов, увеличение размеров левого предсердия, утолщение и уплотнение интимы сосудов вследствие отложения коллагена и кальция (Рисунок 11). Среди четко определенных признаков старения, включая геномную нестабильность, укорочения теломер, эпигенетические изменения, потерю протеостаза, нарушение регуляции восприятия питательных веществ, митохондриальную дисфункцию, старение клеток, истощение стволовых клеток и изменение межклеточной связи, многие особенности часто наблюдаются и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Например, укорочение теломер связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Укорочение теломер отражает кумулятивную нагрузку воспалительного, окислительного, возрастающего с возрастом прогрессирующего фиброза сердца, так как профибротические сигналы усиливаются при старении [50].

Старение сердца характеризуется увеличением камеры с утолщением стенки желудочка, тогда как старение сосудов характеризуется утолщением артерий, фиброзом и отложением атеросклеротических бляшек. 3D-архитектура хроматина регулируется

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

метилированием ДНК, посттранскрипционными модификациями гистона (PTMs) и ремоделерами хроматина. Эти модификации хроматина действуют согласованно для контроля транскрипции РНК. При транскрипции, обработке РНК и модификации добавляют еще один уровень контроля над синтезом белка. Продукты РНК, включая длинные некодирующие РНК (lncRNAs), микроРНК и циркулярные РНК (circRNAs), в свою очередь регулируют ремоделирование хроматина, транскрипцию генов, обработку и модификацию мРНК. Примечательно, что эпигенетические модификации также регулируют экспрессию эпигенетических биомаркеров, таких как эпигенетические ферменты, которые, в свою очередь, модулируют 3D-архитектуру хроматина [50].

Мы надеемся, что эти комбинированные подходы обеспечат более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистого старения и заболеваний, и в конечном итоге облегчат разработку эффективных мер по лечению сердечно-сосудистых заболеваний человека [50, 51].

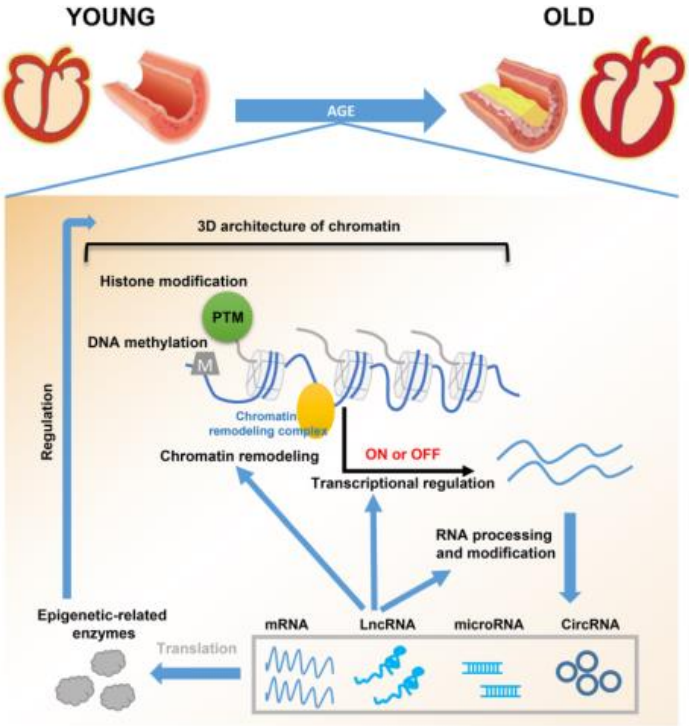

Рисунок 11. Общие схемы структуры хроматина, лежащего в основе сердечно-сосудистого старения [50]

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

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

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

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

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

Ключевые механизмы, участвующие в восстановлении и регенерации сердца, включают:

1. выживание и защиту,
2. снижение воспаления,
3. межклеточную коммуникацию,
4. ангиогенез/васкуляризацию,
5. кардиомиогенез,
6. молекулярную регуляцию пролиферации и клеточного цикла,
7. старение сердца, связанное с нарушением репаративного и регенеративного потенциала.

Эти механизмы действуют как независимо, так и коллективно, чтобы влиять на регенерацию сердца (Рисунок 12) [52].

Старение сердца — гетерогенный процесс, характеризующийся повышенным уровнем активных форм кислорода, повреждением геномной ДНК, эпигенетическими модификациями и укорочением теломер. Последствия старения в соответствии с этими вредными изменениями включают дефектный белковый гомеостаз, прогрессирующую потерю процессов контроля качества и накопление дисфункциональных органелл, которые непосредственно влияют на популяции кардиомиоцитов, фибробластов и стволовых клеток. Такие стохастические нарушения, инициируемые как внешними, так и внутренними стимулами, в конечном итоге приводят к нарушению сократительной функции, снижению показателей гемодинамики, а также к нарушению регенеративных реакций на травмы и стресс-стимулы [52].

Исследовали [53] влияния антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ). В исследование включено 93 больных с ФП, перенесших КЭИ. Пациенты разделены на две группы: основную группу, в которой все больные (n=48) получали антикоагулянты, и группу сравнения (n=45), в которой антикоагулянты были назначены, но пациенты их не принимали. Длительность наблюдения

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

составила 180,5±5,5 дня. За это время пациенты дважды посетили врача: первый визит – исходно, второй визит – через 24 нед. Всем пациентам выполняли объемную сфигмографию. Определяли уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов. Оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1.

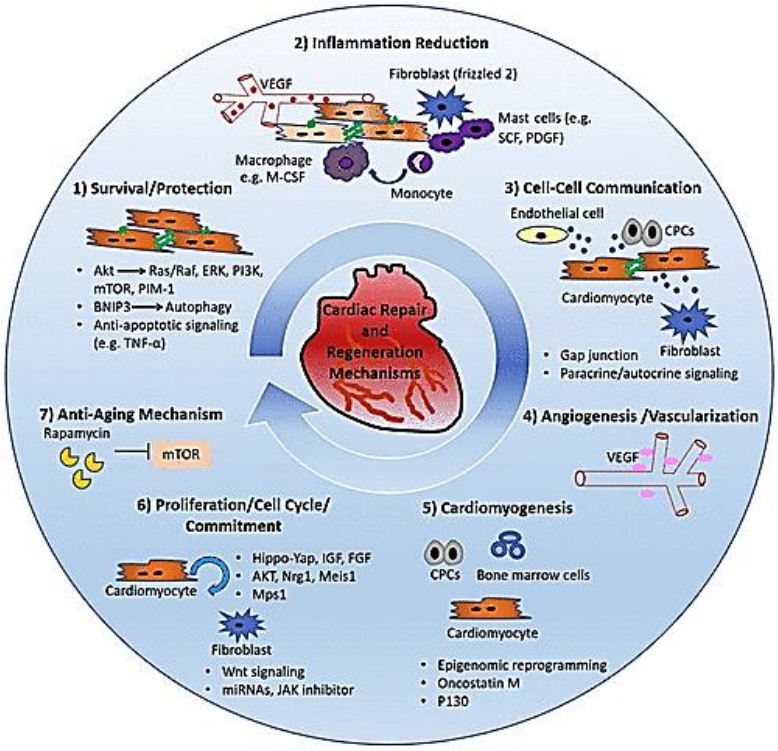

Рисунок 12. Сердечно-сосудистые восстановление и регенерация включают в себя несколько механизмов [52]

Полученные результаты свидетельствуют, что все пациенты основной группы и группы сравнения имели высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии. У пациентов обеих групп выявлено изменение всех морфометрических и функциональных параметров сердца. Отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, принимающих антикоагулянты, показатели, отражающие артериальную жесткость, имели статистически значимую положительную динамику. У больных основной группы отмечена значимая корреляция уровня артериального давления с индексом аугментации. Через 6 мес наблюдения у больных основной группы установлена сильная корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и всеми показателями ЭД. Через 24 нед. в обеих группах зарегистрировано 12(12,9%) летальных исходов: 3(6,25%) в основной группе и 8(17,8%) в группе сравнения. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии [52].

Старение человеческого мозга - это сложное, многомерное явление. Для правильного решения не только медицинских, но и социальных, психологических и правовых вопросов, связанных с этим явлением, необходимо знать и учитывать многочисленные аспекты здорового, ускоренного и патологического старения. В ближайшие десятилетия необходимо будет найти решения по управлению прогрессирующим старением населения с тем, чтобы увеличить число лиц, достигающих успешного здорового старения [39, 53, 54].

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Будущая реализация парадигм системной биологии и системной нейрофизиологии, основанных на комплексном анализе больших и глубоких гетерогенных источников данных, будет иметь решающее значение для достижения более глубокого понимания патофизиологии болезни Альцгеймера, с использованием современных технологий интерфейс «мозг-компьютер» и «искусственный интеллект», для того чтобы увеличить информацию которую можно извлечь от доклинических и клинических показателей. Интеграция различных источников информации позволит исследователям получить новую целостную картину патофизиологического процесса заболевания, которая будет охватывать от молекулярных изменений до когнитивных проявлений [38, 39, 41, 45, 53, 54].

В дополнение к нейропсихологическим тестам, комбинированным и гибридным технологиям нейровизуализации, сочетанному использованию современных технологий интерфейс «мозг-компьютер» и «искусственный интеллект» позволит более качественному исследованию молекулярных и клеточных событий, которые управляют развитием болезни Альцгеймера, прежде чем проявятся когнитивные симптомы [46, 47].

Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект, П4 Медицина и цифровое здравоохранение – это современный комбинированный и гибридный информационный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, для расширения ресурсов мозга Homo sapiens [55]. Искусственный интеллект — инструмент объемной оценки жизни пациента, семейного анамнеза, физикального обследования, батареи нейропсихологических тестов, лабораторных показателей (биомаркеров), нейрофизиологических исследований, нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др. Искусственный интеллект — стратегический путь повышения качества и продолжительности жизни больных с болезнью Альцгеймера [45].

Таким образом, современная эпигенетическая защита мозга Homo sapiens позволит с помощью генетических и эпигенетических программ старения управлять здоровым долголетием, посредством мультимодальных инструментов:

-комбинированного и гибридного информационного кластера в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств;

-регуляции эпигенетических часов под контролем искусственного интеллекта для ранней диагностики, лечения и профилактики здорового старения Homo sapiens;

-эпигенетического регулирования сердечно-сосудистого старения для замедления развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера;

-профилактики полипрагмазии через комбинированное применение питательной эпигенетики и фармэпигенетики;

-нутригенетики и нутригеномики — персонализированного питания «мозга и микробиоты» - медицинской программы пациента;

-биочипирования, нейронных и мозговых чипов, технологий секвенирования следующего (нового) поколения для создания информативных биомаркеров;

- новая эпигенетика мозга Homo sapiens и Homo sapiens.

Список литературы:

1. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Никитин О. Л. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара, 2013. 416 с.

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

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

3. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, №9. С. 92-94.

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

5. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №2. С. 97-101.

6. Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т.5. №7. С. 71-85. https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08

7. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В.. Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // ВРАЧ. 2018. Т.29. №9. С.17-20. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04

8. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Романчук Н. П., Давыдкин И. Л., Булгакова С. В. Нарушение памяти при болезни Альцгеймера // ВРАЧ. 2019. Т.30. №6. С. 10-13. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02

9. Cole J. H. et al. Brain age and other bodily ‘ages’: implications for neuropsychiatry // Molecular psychiatry. 2019. V. 24. №2. P. 266. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0098-1

10. Neidhart M. DNA Methylation and Complex Human Disease. Academic Press, 2015.

11. Harman M. F., Martín M. G. Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging // Journal of neuroscience research. 2020. V. 98. №2. P. 234-246. https://doi.org/10.1002/jnr.24436

12. Lanctôt C., Cheutin T., Cremer M., Cavalli G., Cremer T. Dynamic genome architecture in the nuclear space: regulation of gene expression in three dimensions // Nature Reviews Genetics. 2007. V. 8. №2. P. 104. https://doi.org/10.1038/nrg2041

13. Barter J. D., Foster T. C. Aging in the brain: new roles of epigenetics in cognitive decline // The Neuroscientist. 2018. V. 24. №5. P. 516-525. https://doi.org/10.1177%2F1073858418780971

14. Moskalev A., Vaiserman A. M. Epigenetics of Aging and Longevity: Translational Epigenetics. Academic Press, 2017. V. 4.

15. Martin-Herranz D. E. et al. Screening for genes that accelerate the epigenetic aging clock in humans reveals a role for the H3K36 methyltransferase NSD1 // Genome biology. 2019. V. 20. №1. P. 146. https://doi.org/10.1186/s13059-019-1753-9.

16. Trygve Tollefsbol (2016). Medical Epigenetics. 1st Edition. Hardcover Book.

17. Ram J. L., Conn P. M. Conn's Handbook of Models for Human Aging. Academic Press, 2018. https://doi.org/10.1016/C2016-0-00505-3

18. Tollefsbol T. O. Epigenetics of human disease // Epigenetics in Human Disease. Academic Press, 2018. P. 3-10. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812215-0.00001-7

19. Zhang R. The Epigenetics of Autoimmunity. Academic Press, 2018. V. 5.

20. Sharma S. Conclusions and perspectives: Major challenges and future prospects for prognostic epigenetics // Prognostic Epigenetics. Academic Press, 2019. P. 397-409. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814259-2.00016-9

21. Ferguson B. S. Nutritional Epigenomics. Academic Press, 2019.

22. Wei L. K. Computational Epigenetics and Disease //Computational Epigenetics and Diseases. Academic Press, 2019. P. 1-9.

23. Booth L. N., Brunet A. The aging epigenome // Molecular cell. 2016. V. 62. №5. P. 728-744. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.013

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

24. Morris B. J., Willcox B. J., Donlon T. A. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2019. V. 1865. №7. P. 1718-1744. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039

25. Ruan L., Zhang X., Li R. Recent insights into the cellular and molecular determinants of aging // J Cell Sci. 2018. V. 131. №3. C. jcs210831. https://doi.org/10.1242/jcs.210831

26. Liu X., Jiao B., Shen L. The epigenetics of Alzheimer's disease: Factors and therapeutic implications // Frontiers in Genetics. 2018. V. 9. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00579

27. Sardon Puig L. et al. Circadian rhythms and mitochondria: connecting the dots // Frontiers in Genetics. 2018. V. 9. P. 452. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00452

28. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.

29. Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластичности головного мозга человека // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара, 2017. С. 371-385.

30. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластичность // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 8. С. 79-83.

31. Pal S., Tyler J. K. Epigenetics and aging // Science advances. 2016. V. 2. №7. P. e1600584. https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584

32. Harman M. F., Martín M. G. Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging // Journal of neuroscience research. 2020. V. 98. №2. P. 234-246. https://doi.org/10.1002/jnr.24436

33. Lewis C. R. et al. Dopaminergic gene methylation is associated with cognitive performance in a childhood monozygotic twin study // Epigenetics. 2019. V. 14. №3. P. 310-323. https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1583032

34. Kanherkar R. R., Bhatia-Dey N., Csoka A. B. Epigenetics across the human lifespan // Frontiers in cell and developmental biology. 2014. V. 2. P. 49. https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00049

35. Tzika E., Dreker T., Imhof A. Epigenetics and metabolism in health and disease // Frontiers in genetics. 2018. V. 9. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00361

36. Тренева Е. В., Булгакова С. В., Романчук П. И., Захарова Н. О., Сиротко И. И. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №9. С. 26-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03

37. Ideraabdullah F. Y., Zeisel S. H. Dietary modulation of the epigenome // Physiological reviews. 2018. V. 98. №2. P. 667-695. https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2017

38. 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

39. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №2. С. 33-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05

40. Pinel C., Prainsack B., McKevitt C. Markers as mediators: A review and synthesis of epigenetics literature // BioSocieties. 2018. V. 13. №1. P. 276-303. https://doi.org/10.1057/s41292-017-0068-x

41. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Клинико-биофизические принципы лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 57-72. https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

42. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873.

43. Романчук Н. П., Романчук П. И., Малышев В. К. Продукт диетического, профилактического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга. Патент РФ на изобретение № 2489038.

44. Волобуев А. Н., Захарова Н. О., Романчук Н. П., Романов Д. В., Романчук П. И., Адыширин-Заде К.А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // Успехи геронтологии. 2016. №29(3). С. 461-470.

45. Булгакова С. В., Романчук П. И., Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект: долговременная персонифицированная 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

46. Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Волобуев А.Н. Нейровизуализация и нейропластичность: инновации в диагностике и лечении // Бюллетень науки и практики. Электрон. журн. 2017. №9 (22). С.51-61. Режим доступа: http://www.bulletennauki.com/pyatin (дата обращения 15.09.2017).

47. Романчук Н.П., Пятин В.Ф., Волобуев А.Н. От электроэнцефалографии до позитронно-эмиссионной томографии: гибридные и комбинированные методы управления когнитивным мозгом/Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №28. С. 2-8. http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8

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

49. Золотовская И.А, Давыдкин И.Л, Повереннова И.Е, Романчук Н.П. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(4):25–31. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31.

50. Weiqi Zhang, Moshi Song, Jing Qu, Guang-Hui Liu (2018). Epigenetic Modifications in Cardiovascular Aging and Diseases. Cardiovascular Aging Compendium. Circ Res. 2018;123:773-786. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312497.

51. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Кондурцев В. А., Романчук П. И. Некоторые принципы подбора лекарственных препаратов при комбинированной лекарственной терапии первичной артериальной гипертонии // ВРАЧ. 2013. №3. С. 49-51.

52. Broughton K. M. et al. Mechanisms of cardiac repair and regeneration // Circulation research. 2018. V. 122. №8. P. 1151-1163. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586

53. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С. 76-102. https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08

54. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // ВРАЧ. 2018. Т.29. №8. С.35-36. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08

55. Trevisan K. et al. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer’s Disease // BioMed Research International. 2019. V. 2019. https://doi.org/10.1155/2019/9171424

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

References:

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

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. https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19 (in Russian)

3. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern methods of management. *Health & education in the XXI century, 18*(9). 92-94. (in Russian)

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

5. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity. *Health & education in the XXI century, 19*(2). 97-101. (in Russian).

6. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice, 5*(7), 71-85. https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08 (in Russian)

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

8. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Davydkin, I. L., & Bulgakova, S. V. (2019) Memory impairment in Alzheimer's disease. *Vrach,* (6) C.10-13. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02

9. Cole, J. H., Marioni, R. E., Harris, S. E., & Deary, I. J. (2019). Brain age and other bodily ‘ages’: implications for neuropsychiatry. *Molecular psychiatry, 24*(2), 266.

10. Neidhart, M. (2015). DNA Methylation and Complex Human Disease. Academic Press.

11. Harman, M. F., & Martín, M. G. (2020). Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging. *Journal of neuroscience research, 98*(2), 234-246. https://doi.org/10.1002/jnr.24436

12. Lanctôt, C., Cheutin, T., Cremer, M., Cavalli, G., & Cremer, T. (2007). Dynamic genome architecture in the nuclear space: regulation of gene expression in three dimensions. *Nature Reviews Genetics, 8*(2), 104. https://doi.org/10.1038/nrg2041

13. Barter, J. D., & Foster, T. C. (2018). Aging in the brain: new roles of epigenetics in cognitive decline. *The Neuroscientist, 24*(5), 516-525. https://doi.org/10.1177%2F1073858418780971

14. Moskalev, A., & Vaiserman, A. M. (Eds.). (2017). Epigenetics of Aging and Longevity: Translational Epigenetics (4). Academic Press.

15. Martin-Herranz, D. E., Aref-Eshghi, E., Bonder, M. J., Stubbs, T. M., Choufani, S., Weksberg, R., ... & Thornton, J. M. (2019). Screening for genes that accelerate the epigenetic aging clock in humans reveals a role for the H3K36 methyltransferase NSD1. *Genome biology, 20*(1), 146. https://doi.org/10.1186/s13059-019-1753-9.

16. Tollefsbol, T. (Ed.). (2016). Medical Epigenetics. Academic Press.

17. Ram, J. L., & Conn, P. M. (Eds.). (2018). Conn's Handbook of Models for Human Aging. Academic Press. https://doi.org/10.1016/C2016-0-00505-3

18. Tollefsbol, T. O. (2018). Epigenetics of human disease. In Epigenetics in Human Disease (pp. 3-10). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812215-0.00001-7

19. Zhang, R. (Ed.). (2018). The Epigenetics of Autoimmunity (5). Academic Press.

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

20. Sharma, S. (2019). Conclusions and perspectives: Major challenges and future prospects for prognostic epigenetics. *In Prognostic Epigenetics (397-409). Academic Press.* https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814259-2.00016-9

21. Ferguson, B. S. (2019). Nutritional Epigenomics. Academic Press.

22. Wei, L. K. (2019). Computational Epigenetics and Disease. In Computational Epigenetics and Diseases (1-9). Academic Press.

23. Booth, L. N., & Brunet, A. (2016). The aging epigenome. *Molecular cell, 62*(5), 728-744. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.013

24. Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1865*(7), 1718-1744. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039

25. Ruan, L., Zhang, X., & Li, R. (2018). Recent insights into the cellular and molecular determinants of aging. *J Cell Sci, 131*(3), jcs210831. https://doi.org/10.1242/jcs.210831

26. Liu, X., Jiao, B., & Shen, L. (2018). The epigenetics of Alzheimer's disease: Factors and therapeutic implications. *Frontiers in Genetics, 9*. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00579

27. Sardon Puig, L., Valera-Alberni, M., Canto, C., & Pillon, N. J. (2018). Circadian rhythms and mitochondria: connecting the dots. *Frontiers in Genetics, 9*, 452. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00452

28. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965. (in Russian)

29. Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2017). Gerontologicheskie i geriatricheskie aspekty neiroplastichnosti golovnogo mozga cheloveka. *In Klinicheskie i fundamental'nye aspekty gerontologii. Samara,* 371-385. (in Russian)

30. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian Biophysics and neuroplasticity. Health & education in the XXI century, 18(8). 79-83. (in Russian)

31. Pal, S., & Tyler, J. K. (2016). Epigenetics and aging. *Science advances, 2*(7), e1600584. https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584

32. Harman, M. F., & Martín, M. G. (2020). Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging. *Journal of neuroscience research, 98*(2), 234-246. https://doi.org/10.1002/jnr.24436

33. Lewis, C. R., Henderson-Smith, A., Breitenstein, R. S., Sowards, H. A., Piras, I. S., Huentelman, M. J., ... & Lemery-Chalfant, K. (2019). Dopaminergic gene methylation is associated with cognitive performance in a childhood monozygotic twin study. *Epigenetics, 14*(3), 310-323. https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1583032

34. Kanherkar, R. R., Bhatia-Dey, N., & Csoka, A. B. (2014). Epigenetics across the human lifespan. *Frontiers in cell and developmental biology,* 2, 49. https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00049

35. Tzika, E., Dreker, T., & Imhof, A. (2018). Epigenetics and metabolism in health and disease. *Frontiers in genetics,* 9. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00361

36. Treneva, E., Bulgakova, S., Romanchuk, P., Zakharova, N., & Sirotko, I. (2019). The Brain and Microbiota: Neuroendocrine and Geriatric Aspects. *Bulletin of Science and Practice, 5*(9), 26-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03 (in Russian)

37. Ideraabdullah, F. Y., & Zeisel, S. H. (2018). Dietary modulation of the epigenome. *Physiological reviews, 98*(2), 667-695. https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2017

38. Bulgakova, S., Romanchuk, P., Romanchuk, N., Pyatin, V., Romanov, D., & Volobuev, A. (2019). Alzheimer's Disease and Artificial Intelligence: Long-term Personalized Rehabilitation and

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Medical and Social Support. *Bulletin of Science and Practice, 5*(11), 136-175. https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18 (in Russian).

39. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Bulgakova, S. (2019). Brain-microbiota neural network: regulation of the visceral brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of Science and Practice, 5*(2), 33-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05. (in Russian)

40. Pinel, C., Prainsack, B., & McKevitt, C. (2018). Markers as mediators: A review and synthesis of epigenetics literature. *BioSocieties, 13*(1), 276-303. https://doi.org/10.1057/s41292-017-0068-x

41. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Clinical and Biophysical Principles of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Treatment. *Bulletin of Science and Practice, 5*(5), 57-72. https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08. (in Russian)

42. Romanchuk, N. P. Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobretenie №2423873. (in Russian).

43. Romanchuk, N. P. Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. Product diet, preventive and functional nutrition for chronic cerebral ischemia. Patent 2489038. (in Russian)

44. Volobuev, A. N., Zaharova, N. O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk, P. I., & Adyshirin-Zade, K. A. (2016). Modern principles of the geriatric analysis in medicine. *Advances in Gerontology, 29*(3). 461-470. (in Russian)

45. 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 (in Russian)

46. Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2017). Neurovisualization and neuroplasticity: innovations in diagnosis and treatment. *Bulletin of Science and Practice,* (9), 51-61

47. Romanchuk, N. P., Pyatin, V., & Volobuev, A. N. (2017). From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of management cognitive brain. *Health & education in the XXI century, 19*(28). 2-8. http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8

48. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886. (in Russian).

49. Zolotovskaya, I. A., Davydkin, I. L., Poverennova, I. E., & Romanchuk, N. P. (2016) Impact of anticoagulant therapy on the indictors of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics, 8* (4). 25-31. http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31 (in Russian)

50. Zhang, W., Song, M., Qu, J., & Liu, G. H. (2018). Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases. *Circulation Research, 123*(7), 773-786. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312497.

51. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. (2013). Nekotorye printsipy podbora lekarstvennykh preparatov pri kombinirovannoi lekarstvennoi terapii pervichnoi arterial'noi gipertonii. *Vrach,* (3). 49-51. (in Russian)

52. Broughton, K. M., Wang, B. J., Firouzi, F., Khalafalla, F., Dimmeler, S., Fernandez-Aviles, F., & Sussman, M. A. (2018). Mechanisms of cardiac repair and regeneration. *Circulation research, 122*(8), 1151-1163. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586.

53. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2019). Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Bulletin of Science and Practice, 5*(4), 76-102. https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08 (in Russian)

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

54. Volobuev, A., Davydkin, I., Pyatin, V., & Romanchuk, N. (2018). The problem of data starvation in the peri- and postperinatal period. Vrach, 29(8). https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08 (in Russian)

55. Trevisan, K., Cristina-Pereira, R., Silva-Amaral, D., & Aversi-Ferreira, T. A. (2019). Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International, 2019.* https://doi.org/10.1155/2019/9171424

Работа поступила в редакцию 17.12.2019 г.

Принята к публикации 21.12.2019 г.

Ссылка для цитирования:

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

Cite as (APA):

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. https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06 (in Russian).

Тип лицензии CC: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)