

УДК 616.83/.85:616.89

https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ: ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

- ©**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
- ©**Романчук П. И.**, ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-код: 2546-9211, акад. РАМН, Гериатрический Центр, г. Самара, Россия, Romanchukpi@yandex.ru
- ©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Пятин В. Ф.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-код: 3058-9038, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Pyatin_vf@list.ru
- ©**Романов Д. В.**, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, romanovdit@mail.ru
- ©**Волобуев А. Н.**, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

ALZHEIMER'S DISEASE AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE: LONG-TERM PERSONALIZED REHABILITATION AND MEDICAL AND SOCIAL SUPPORT

- ©**Bulgakova S.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com
- ©**Romanchuk P.**, ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-code: 2546-9211, Academician RAMTN, Geriatric Center, Samara, Russia, Romanchukpi@yandex.ru
- ©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru
- ©**Pyatin V.**, ORCID: 0000-0001-8777-3097, Scopus Author ID: 6507227084, SPIN-code: 3058-9038, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, Pyatin_vf@list.ru
- ©**Romanov D.**, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, romanovdit@mail.ru
- ©**Volobuev A.**, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

Аннотация. Современные технологии и инструменты реабилитации больных с болезнью Альцгеймера имеют множество потенциальных применений для лечения деменции от диагностики и оценки до оказания медицинской помощи, медико-социального и экономического сопровождения: от здорового старения, до ускоренного и патологического старения *Homo sapiens*. 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. 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. МРТ–визуализация для выявления тонких изменений в ткани и структуре головного мозга, фМРТ–визуализация для измерения изменений в мозговой деятельности и ЭЭГ для измерения электрической активности дали клиницистам много новых представлений о том, что происходит в головном мозге при здоровом и патологическом старении. Парадигма системной нейрофизиологии направлена на изучение фундаментальных принципов функционирования интегрированных нейронных систем путем интеграции и анализа нейронной информации, записанной мультимодальным способом (например, фМРТ и ЭЭГ), посредством вычислительного моделирования и комбинирования методов интеллектуального анализа данных. Конечной целью системной нейрофизиологии является выяснение того, как сигналы представлены в неокортикальных сетях и какую роль играет множество различных нейронных компонентов. Современные технологии искусственного интеллекта способны на многое, в том числе и прогнозировать болезнь Альцгеймера с помощью комбинированной и гибридной нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др., с целью начала своевременной и эффективной реабилитации мозга *Homo sapiens*.

Abstract. Modern technologies and tools for the rehabilitation of patients with Alzheimer’s disease have many potential applications for the treatment of dementia from diagnosis and evaluation to medical care, medical, social and economic support: from healthy aging, to accelerated and pathological aging of *Homo sapiens*. Doctor and neuroscientist: a modern solution to problems of rehabilitation ‘cognitive brain’ of *Homo sapiens* using on the one hand, tools and technologies of artificial intelligence, and with another — a multidisciplinary collaboration with clinical neurophysiologist ‘universal’ specialist in the field of neurology, psychiatry, psychotherapy, psychoanalysis and geriatrics. Systems biology, Biophysics, physiology, neurophysiology and highlight the multidimensional and combinatorial profiles of genetic, biological, pathophysiological and clinical biomarkers that reflects the heterogeneity of neurodegeneration, by means of modern efficient analysis tools to register and create comprehensive maps of the brain and recording of dynamic models in different systems: from molecules to neurons to brain regions. Bioinformatics, neuroimaging and neurophysiology of systems are aimed at calculating neural network models of the relationship between structure and dynamic function in brain networks. Structural and functional markers of the brain establish a link between clinical phenotypes and molecular pathophysiological mechanisms. Phenotypic variability is now considered one of the biggest problems in gerontology and geriatrics. MRI imaging to detect subtle changes in brain tissue and structure, fMRI imaging to measure changes in brain activity, and EEG to measure electrical activity have given clinicians many new insights into what happens in the brain in healthy and pathological aging. The paradigm of system neurophysiology is aimed at studying the fundamental principles of functioning of integrated neural systems through the integration and analysis of neural information recorded in a multimodal way (for example, fMRI and EEG), through computational modeling and combining data mining methods. The ultimate goal of systemic neurophysiology is to find out how signals are represented in neocortical networks and what role many different neural

components play. Modern artificial intelligence technologies are capable of many things, including predicting Alzheimer's disease with the help of combined and hybrid neuroimaging, sequencing of a new generation, etc., in order to start timely and effective rehabilitation brain Homo Sapiens.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, биоинформатика, виртуальная реальность, интерфейс мозг-компьютер, искусственный интеллект, мелатонин, нейросети, нейровизуализация, нейрореабилитация, нейросеть мозг-микробиота, нейроэндокринология, физическая активность, функциональное питание, хрономедицина, циркадианные очки.

Keywords: Alzheimer's disease, bioinformatics, virtual reality, brain-computer interface, artificial intelligence, melatonin, neural networks, neuroimaging, neurorehabilitation, brain-microbiota neural network, neuroendocrinology, physical activity, functional nutrition, chronomedicine, circadian glasses.

Введение

Болезнь Альцгеймера является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. В последнее десятилетие исследования по диагностике болезни Альцгеймера придавали большое значение алгоритмам диагностики на основе искусственного интеллекта/сверхточных нейросетей.

Может ли искусственный интеллект быть решением для обнаружения и управления таким сложным состоянием, как болезнь Альцгеймера? Для оценки когнитивных нарушений используется контролируемое машинное обучение и прогностическое моделирование кросс-секционной полезности MemTrax в качестве инструмента скрининга поддержки клинических решений. Контролируемое машинное обучение в геронтологии и гериатрии применяется в качестве нового подхода и дополнительного полезного инструмента в оценке когнитивного здоровья мозга и связанного с ним ухода за пациентами и управления ими.

Оценка и понимание когнитивных функций имеет решающее значение для диагностики, но есть много барьеров. В зависимости от расстройства, врач-клиницист будет сочетать когнитивную функцию с другими источниками данных, такими как нейровизуализация и другие тесты, и выбрать соответствующий путь лечения. Чрезвычайно трудно выявить закономерности когнитивного дефицита, особенно в течение более длительных периодов времени, и использовать их для оценки эффективности лечения.

Болезнь Альцгеймера является шестой ведущей причиной смерти в Соединенных Штатах Америки (США), затрагивая 5,8 млн американцев. Согласно данным Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера, к 2050 г это число, по прогнозам, возрастет до 16 млн. В 2019 г болезнь Альцгеймера и другие деменции будут стоить США \$290 млрд. К 2050 г эти расходы в США могут вырасти до \$ 1,1 трлн (<https://clck.ru/JsUFF>).

Синдром деменции вызван рядом неврологических расстройств. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным заболеванием, вызывающим деменцию, что составляет 50-70% случаев (<https://goo-gl.ru/5Qzh>). Увеличение возраста является наиболее важным фактором риска развития болезни Альцгеймера и других деменций, и по мере увеличения продолжительности жизни и демографического старения населения во всем мире ожидается, что число людей с деменцией будет продолжать экспоненциально расти. По оценкам, в 2015 г почти 47 млн чел во всем мире были затронуты деменцией, и ожидается, что к 2030 г их число достигнет 75 млн, а к 2050 г — 131 млн, причем наибольший рост ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода (<https://goo-gl.ru/5Qze>) [1].

Используя машинное обучение, исследователи из берлинской больницы Charité пытаются раскрыть тайну болезни Альцгеймера, депрессии и т.д. Каждые 100 сек человек в Германии заболевает слабоумием. Большинство из них страдают болезнью Альцгеймера. В настоящее время около 1,7 млн немцев живут с «народной болезнью». К 2050 г это число, согласно нынешним прогнозам развития народонаселения в стареющем обществе, возрастет до 3 млн чел. Пугающая восходящая тенденция также отражается на других расстройствах центральной нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, инсульт, эпилепсия, депрессия, тревожные расстройства или рассеянный склероз. Сегодня неврологические заболевания уже являются самыми тяжелыми Европейская академия неврологии (EAN) указывает на растущую угрозу как на первую причину инвалидности в Европе, так и на вторую причину смерти (<https://goo-gl.ru/5Qzl>).

*Болезнь Альцгеймера – мультидисциплинарная системная парадигма
в неврологии, психиатрии и гериатрии*

Мозг Homo Sapiens — это следующий рубеж для здравоохранения. Благодаря слиянию комбинированных и гибридных методов нейровизуализации с технологиями искусственного интеллекта, позволят понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы реабилитации и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья и, позволят многим из нас жить с достоинством в золотые годы нашей жизни.

Демографические тенденции увеличение продолжительности жизни человека и рост заболеваемостью болезнью Альцгеймера — активизировали общество, экономику и науку. Современное бурное развитие технологий, связанных с исследованием генов, белков и других молекулярных структур живых организмов. Разрабатываются портативные, быстрые, точные и универсальные методы исследований биологических объектов. Появление высокопроизводительных технологий секвенирования нуклеиновых кислот сопровождается развитием в области программного обеспечения, создаются алгоритмы с открытым программным кодом. Новые математические и информационные технологии позволяют геномике развиваться быстрее и использовать более сложные алгоритмы (например, нейронные сети).

На сегодняшний день объемы получаемой секвенаторами информации значительно обогнали возможности математического анализа получаемых результатов. Но даже несмотря на это, биомедицинская наука вовлечена в круговорот геномной революции, когда новые данные появляются ежедневно, а биотехнологические компании предлагают все новые и новые решения, значительно облегчающие диагностику заболеваний, приближая мир к новому направлению - персонализированной медицине.

Концепция, основанная на интегративном моделировании заболеванием (integrative disease modeling (IDM)) «жизненный цикл наук о данных» использует преимущества, как управляемых данными, так и управляемых знаниями подходов как количественные данные (биомолекулярные, нейровизуализационные/нейрофизиологические и клинические данные), так и качественные данные (собранные из научной литературы и онлайн-носителей), полученные с помощью применения парадигм системной биологии и систем нейрофизиологии, представлены в гармонизированном, стандартизированном формате для подготовки к надлежащему управлению в рамках интегративной вычислительной инфраструктуры. Действительно, полученные гетерогенные, многомерные большие и глубокие данные гармонизированы, стандартизированы и интегрированы с помощью

вычислительных и информационных методов в виде механистических моделей болезней в соответствии с концепцией IDM (Рисунок 1) [1, 2].

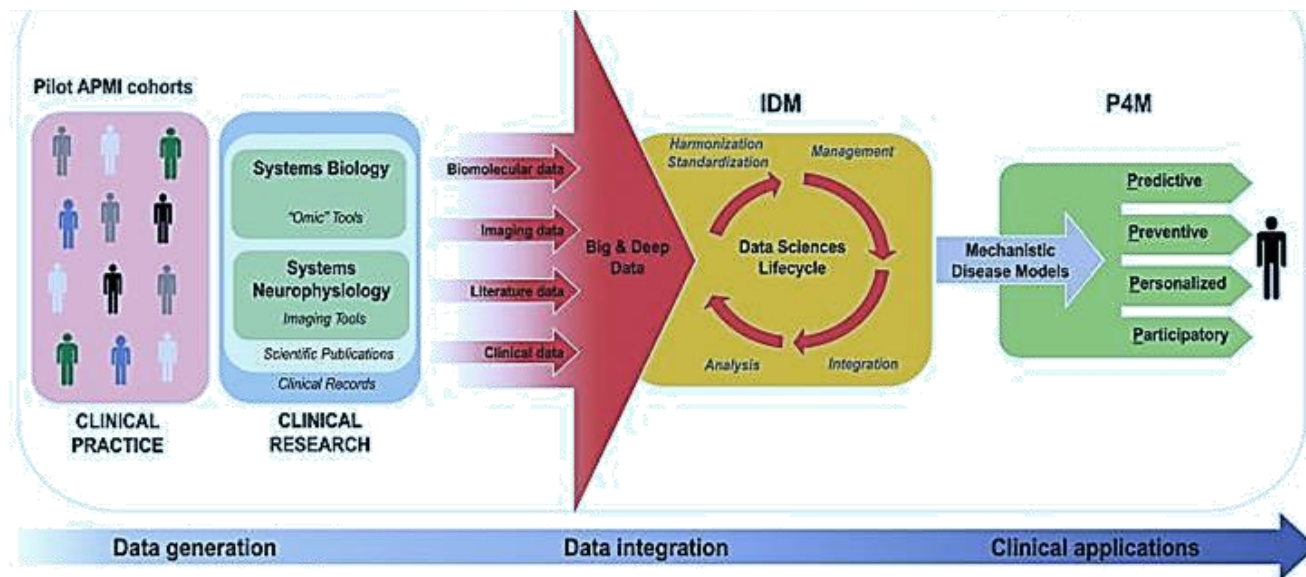


Рисунок 1. Концепция инициативы по прецизионной медицине Альцгеймера (Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI)) [1, 2]

Специфичные для болезни интегративные вычислительные модели играют ключевую роль в парадигме IDM и представляют собой основы для «действенных» мер П4Медицины в проблеме болезни Альцгеймера и других нейродегенераций. В результате ожидается, что интегративные модели заболеваний будут способствовать принятию решений, для:

1. ранней диагностики прогрессирования заболевания мозга с помощью механистических биомаркеров (прогностических),
2. скрининга популяций и стратификации лиц с высоким риском развития нейродегенераций на основе механистических сопутствующих заболеваний с целью снижения вероятности заболевания и инвалидности (профилактических),
3. адаптации лечения к правильной популяции пациентов в нужное время (персонализированные),
4. оптимизация «действенных» планов в интересах пациентов на основе информации о пациентах, собранных в рамках цифрового здравоохранения - электронных медицинских записях (electronic health records (EHRs)), и отзывов пациентов, опубликованных в социальных сетях.

Интернет в значительной степени способствовал участию отдельных пациентов в здравоохранении путем обмена их опытом в различных социальных сетях и других онлайн-ресурсах (участие). Ожидается, что результатом будет эффективная модель, которая позволит прогнозировать траекторию индивидуальной диагностики или лечения, ориентированного на пациента, в рамках реализации парадигмы П4Медицины.

Современная парадигма точной медицины (Precision medicine (PM)) [3, 4], создание и внедрения целого ряда интегрированных дисциплин и технологических разработок, комбинированные методы нейровизуализации, когнитивные оценочные тесты и клинические характеристики, требуют мультидисциплинарного подхода и анализа в соответствии с парадигмой теории систем [5]. Это позволяет, концептуализировать новые и оригинальные модели для выяснения всех уровней систем, оцениваемых системной биологией и системной нейрофизиологией (Рисунок 2) [1], и различные типы пространственно-временных данных,

характеризующие генетическую, биологическую, патологическую и клиническую гетерогенную универсальную модель болезни Альцгеймера [4]. Таким образом, системная биология и системная нейрофизиология позволяют выделить многомерные и комбинаторные профили генетических, биологических, патофизиологических и клинических маркеров, отражающих гетерогенность данного состояния. Благодаря фундаментальным достижениям в области исследовательских технологий получены новые и более эффективные инструменты анализа для регистрации и создания всеобъемлющих карт мозга и записи динамических моделей в разных системах: от молекул, нейронов до областей мозга. В частности, нейрофизиология систем будет направлена на то, чтобы показать, как вычислительные нейросетевые модели могут объяснить взаимосвязь между структурой и динамической функцией в сетях мозга.

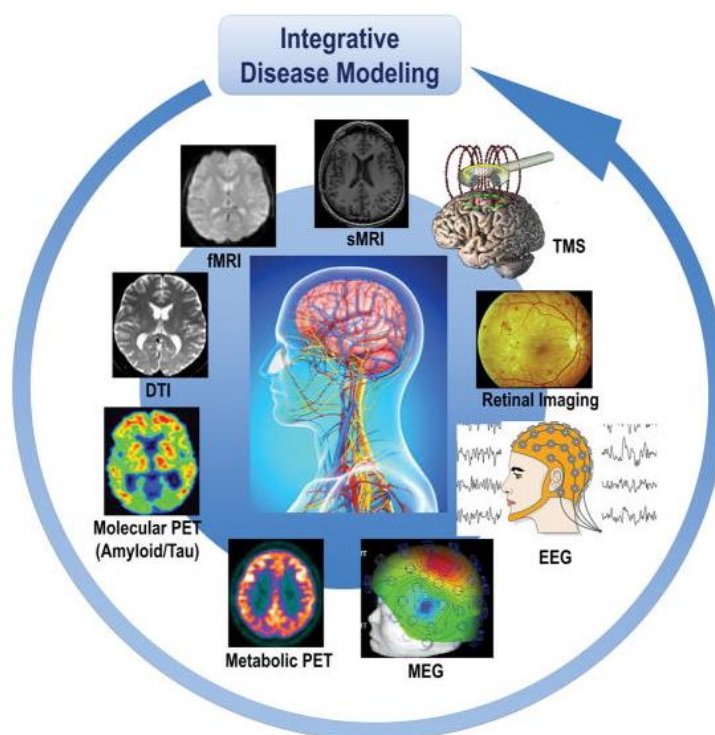


Рисунок 2. Концепция интегративного моделирования заболеваний (integrative disease modeling (IDM)) [1]

Например: парадигма системной нейрофизиологии направлена на изучение фундаментальных принципов функционирования интегрированных нейронных систем путем интеграции и анализа нейронной информации, записанной мультимодальным способом (фМРТ и ЭЭГ) Н. П. Романчук и соавт. [6], посредством вычислительного моделирования и комбинирования методов интеллектуального анализа данных. Конечной целью системной нейрофизиологии является выяснение того, как сигналы представлены в неокортикальных сетях и какую роль играет множество различных нейронных компонентов [7].

Парадигма РМ, основанная на теории сложных систем, использует системную биологию и системную нейрофизиологию, науку о больших данных и биомаркер-ориентированное integrative disease modeling (IDM) для улучшения обнаружения, классификации и развития терапии болезни Альцгеймера и других нейродегенераций. Наибольший интерес представляет отнюдь не сама последовательность генома, а понимание того, как он функционирует. Новые методы секвенирования позволяют оценивать уровень метилирования ДНК, проводить анализ дифференциальной экспрессии генов, в том числе и генов-регуляторов (например, микроРНК). Возможность анализа экспрессии генов в

биологических системах открывает огромные возможности. Например, этот метод можно применять при исследовании функционирования центральной нервной системы человека (для понимания основных молекулярных аспектов работы головного мозга [8, 9]), при оценке защитного ответа клеток на атаки вирусов [10] или ответной реакции на стресс [11]. Не менее интересные данные может дать изучение регуляции экспрессии генов посредством анализа их метилирования [12] или изучение экспрессии некодирующих РНК [13, 14].

В последние годы наблюдается растущее понимание молекулярных механизмов, связанных с болезнью Альцгеймера. В основе патогенеза этого сложного полигенного нейродегенеративного заболевания находится последовательное взаимодействие патофизиологических каскадов, в том числе основных событий — т. е., накопление бета-амилоида (а β 42) пептида в амилоидных бляшек и собственной hyperphosphorylated агрегацию тау-белка в форме intraneuronal neurofibrillary — и технологических процессов, таких как нейровоспаления [15, 16]. Эти события вызывают аксональную дегенерацию [17-19], и нарушение синаптической целостности [20, 21], что приводит к синаптической дисфункции и, в конечном счете, ухудшению физиологической нейронной связности [22].

Несмотря на такие достижения в понимании нейродегенеративных заболеваний, болезнь Альцгеймера характеризуется высокой степенью гетерогенности в ее проявлении, прогрессировании, реакции на лечение, а также восприимчивостью к факторам риска. Фенотипическая изменчивость в настоящее время считается одной из самых больших проблем в клинической науке и клиническом испытании. С одной стороны, один и тот же синдром может быть вызван существенно различными патофизиологическими механизмами. Для того чтобы обеспечить более точный и окончательный диагноз болезни Альцгеймера, биомаркеры необходимы для того чтобы обнаружить и отслеживать процессы заболевания в мозге. С другой стороны, сходная патофизиология может проявляться в различной симптоматике у разных пациентов, что предполагает, дополнительные факторы могут влиять на проявление и прогрессирование заболевания [23].

Идентичность и влияние таких дополнительных факторов (включая генетические, эпигенетические, жизненные и фенотипические признаки) заслуживают дальнейшего изучения. В частности, все большее число данных свидетельствует о том, что такой фактор, как пол человека, может модулировать фенотип заболевания и лекарственный ответ [24], тем самым существенно способствуя клинической гетерогенности. У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечались половые различия в скорости когнитивного ухудшения [25, 26] и атрофии мозга [27] при отсутствии четких различий в амилоидном или тау-бремени [28]. Кроме того, показано, что половое генотипическое взаимодействие при болезни Альцгеймера влияет как на риск возникновения, так и на конверсию [29], а также на ответ на фармакологическое лечение [30, 31].

Таким образом, фенотипическая изменчивость при болезни Альцгеймера, играет центральную стратегическую роль, которую необходимо учитывать при разработке стратегий профилактики, диагностики и лечения заболевания [32-34]. Анализ половых и гендерных эффектов — как отдельно, так и в сочетании с различными генетическими, эпигенетическими и фенотипическими признаками — должен стать первым шагом на пути к более персонализированному и ориентированному на пациента подходу с болезнью Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект

Искусственный интеллект в решении проблемы болезни Альцгеймера — это, инструмент объемной оценки жизни пациента, семейного анамнеза, физикального

обследования, батареи нейропсихологических тестов, лабораторных показателей (биомаркеров), нейрофизиологических исследований, нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др.

Исследованы два принципа работы мозга: детерминированный, обычно моделируемый на основе схемы перцептрона и стохастический. Показано, что только при условии моделирования стохастической функции мозга возможно создание полноценного искусственного интеллекта, способного генерировать новое знание, т.е. к творческой работе. Проведено математическое моделирование нейронной сети коры полушарий головного мозга, состоящей из совокупности циклических нейронных цепей — ячеек памяти при стохастическом режиме функционирования. Проанализированы модели «двумерного» и «одномерного» мозга. Для модели «одномерного мозга» рассчитано распространение возбуждения по ячейкам памяти.

На основе представления о стохастическом режиме работы головного мозга намечен путь создания искусственного интеллекта. Рекомендовано при решении медико-диагностических задач, связанных с заболеванием головного мозга обратить особое внимание на α -ритм пациента. Отмечено, что амплитуда и частота α -ритма человека является индикатором когнитивных, творческих, интуитивных возможностей человека.

Кора больших полушарий головного мозга представляет собой синцитий, состоящий из ячеек памяти (циклических нейронных цепей — ЦНЦ). На протяжении жизнедеятельности человека загрузка ЦНЦ информацией осуществляется непрерывно. Вспоминание различных понятий происходит вследствие возбуждения ЦНЦ. Все ЦНЦ связаны между собой. Эта связь может носить детерминированный и стохастический характер. Стохастические связи ЦНЦ определяют творческие возможности человека, они отсутствуют в компьютерах. Болезнь Альцгеймера определяется гибелью нейронов мозга и разрушением ЦНЦ. Это ведет к исчезновению информации в головном мозге, т.е. нарушению памяти. Творческая работа мозга, востребованность синаптических связей нейронов мозга способствуют сохранению памяти.

Связи между ЦНЦ коры больших полушарий, возникающие в процессе мыслительной деятельности, можно разделить на следовые, т.е. детерминированные и случайные или стохастические. Прежде всего, мозг использует детерминированные связи, возникающие в виде облегченных путей проведения возбуждения между нейронами, вследствие наличия предыдущего опыта (обучения). Схема перцептрона, на которой в основном базируются современные искусственные нейронные сети, представляет собой полностью детерминированную систему [35-37].

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

Есть люди (т.н. люди-счетчики или феноменальные счетчики) способные перемножать в уме многозначные числа. В этом процессе задействованы только детерминированные связи между ЦНЦ. Нет ни каких сведений, что эти люди совершили какое-либо открытие, т.к. у них, по-видимому, очень слабы или почти отсутствуют стохастические связи между ЦНЦ, т.е. способность к творческой работе. Фактически это человек — компьютер.

При дальнейшем анализе мы обратим основное внимание на стохастический режим работы головного мозга.

Некоторые принципы стохастического функционирования коры головного мозга

Кора головного мозга представляет собой трехмерную структуру из взаимосвязанных циклических нейронных цепей — ячеек памяти. Кора — это тесное соединение множества однотипных клеточных структур в единый орган.

Трехмерная структура довольно сложна для анализа, поэтому, прежде рассмотрим одномерную систему ячеек памяти т.н. «одномерный мозг». В этой системе ячейки памяти — циклические нейронные цепи (ЦНЦ) соединены между собой линейным образом и располагаются вдоль прямой линии — оси X .

Возбуждение какой-либо ЦНЦ осуществляется случайным образом от соседних ЦНЦ. Пусть с вероятностью $1/2$ может возбудиться ЦНЦ слева и справа от уже возбужденной ЦНЦ, которую мы будем считать расположенной в начале координаты $X = 0$.

Найдем вероятность возбуждения ЦНЦ в произвольной точке X .

Будем исходить из следующих предположений [38]. Рассмотрим равенство:

$$\cos q = \frac{1}{2}(e^{iq} + e^{-iq}), \quad (1)$$

где угловая величина $-\pi \leq q \leq \pi$.

Коэффициент $\frac{1}{2}$ перед e^{iq} будем считать вероятностью возбуждения правой ЦНЦ, а перед e^{-iq} — левой ЦНЦ.

Возведем левую и правую части равенства (1) в степень t , где t — безразмерная величина:

$$\begin{aligned} \cos^t q = \left[\frac{1}{2}(e^{iq} + e^{-iq}) \right]^t = & \frac{1}{2^t} e^{iq t} + \frac{1}{2^t} C_t^1 e^{iq(t-1)} e^{-iq} + \frac{1}{2^t} C_t^2 e^{iq(t-2)} e^{-iq^2} + \dots + \\ & + \frac{1}{2^t} C_t^k e^{iq(t-k)} e^{-iqk} + \dots + \frac{1}{2^t} C_t^{t-1} e^{iq} e^{-iq(t-1)} + \frac{1}{2^t} e^{-iq t} \end{aligned} \quad (2)$$

где k — текущий индекс разложения бинома.

В (2) величина t принята дискретной.

Вероятность возбуждения ЦНЦ $p(t, X)$ на расстоянии X от начала координаты определим, исходя из соотношения:

$$\frac{1}{2^t} C_t^k e^{iq(t-k)} e^{-iqk} = p(t, X) e^{-iqX}. \quad (3)$$

В (3) безразмерное расстояние X нормировано на расстояние между двумя соседними ЦНЦ.

Например, при $t = 2$ и $k \leq 2$ возможны варианты возбуждения ЦНЦ на следующих координатах X :

$$\begin{aligned} k = 0, \text{ следовательно, } p(t, X) e^{-iqX} = \frac{1}{2^2} C_2^0 e^{iq(2-0)} e^{-iq0} = \frac{1}{4} e^{iq2}, \text{ т.е. } X = -2 \text{ и} \\ p(2, -2) = \frac{1}{4}; \quad k = 1, \text{ следовательно, } p(t, X) e^{-iqX} = \frac{1}{2^2} C_2^1 e^{iq(2-1)} e^{-iq1} = \frac{1}{2}, \text{ т.е. } X = 0 \text{ и} \end{aligned}$$

$$P(2,0) = \frac{1}{2}; \quad k=2, \text{ следовательно, } p(t, X)e^{-iqX} = \frac{1}{2^2} C_2^2 e^{iq(2-2)} e^{-iq2} = \frac{1}{4} e^{-iq2}, \text{ т.е. } X=2 \text{ и}$$

$$p(2,2) = \frac{1}{4}.$$

Возбуждение ЦНЦ на расстояниях $X = \pm 1$ невозможно, т.к. при $t=2$ должны последовательно возбудиться две ЦНЦ, а ближайшие к началу координат ЦНЦ должны прийти в состояние покоя. В соответствии с (3) вероятность $P(0,0)=1$, т.е. исходная ЦНЦ на координате $X=0$ в начальный момент времени возбуждена. Анализ возбуждений ЦНЦ при $t=2$ и $k \leq 2$ показывает, что возможно возбуждение дальних ЦНЦ при $X = \pm 2$ с вероятностью $p(2, \pm 2) = \frac{1}{4}$ и возбуждение исходной ЦНЦ при $X=0$ с вероятностью

$p(2,0) = \frac{1}{2}$. В последнем случае должны сначала возбудиться соседние ЦНЦ при $X = \pm 1$, затем они приводят в возбуждение ЦНЦ при $X=0$, а сами переходят в состояние покоя. Поэтому вероятность $p(2,0) = \frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$.

Таким образом, предположение (3) для вычисления вероятности $p(t, X)$ можно считать справедливым.

Умножим (2) с учетом (3) на $\frac{1}{2\pi} e^{iqX}$ и проинтегрируем в пределах $-\pi \leq q \leq \pi$:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \left[\frac{1}{2} (e^{iq} + e^{-iq}) \right]^t e^{iqX} dq &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \cos^t q e^{iqX} dq = \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1}{2^t} e^{iq(t+X)} dq + \dots + \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} p(t, X) e^{-iq(X-X)} dq + \dots + \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1}{2^t} e^{-iq(t-X)} dq = \\ &= 0 + \dots + p(t, X) + \dots + 0 = p(t, X) \end{aligned} \quad (4)$$

При выводе (4) использовали свойство символа Кронекера:

$$\frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} e^{iq(n-k)} dq = \delta_{nk} = \begin{cases} 1; & n = k \\ 0; & n \neq k \end{cases}. \quad (5)$$

Таким образом, через время t возбудиться ЦНЦ на расстоянии X от начала координаты с вероятностью:

$$p(t, X) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \cos^t q e^{iqX} dq. \quad (6)$$

Формула (6) представляет собой обратное преобразование Фурье для Фурье-образа:

$$p(t, q) = \int_{-\infty}^{\infty} p(t, X) e^{-iqX} dX. \quad (7)$$

Распространим формулы (6) и (7) на случай, когда возбужденную ЦНЦ окружают $2n$ соседних ЦНЦ, т.е. перейдем к условно n -мерному мозгу, где $n = 1, 2, 3$.

В этом случае вероятность возбуждения ЦНЦ через время t с координатой X равна:

$$p(t, X) = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} \cos^t q e^{iqX} dq = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} W^t(q) e^{iqX} dq. \quad (8)$$

где X — векторная величина, аргумент Фурье-образа q является псевдовектором. Псевдовектор q направлен по линии действия вектора X .

В формуле (8) берется n интегралов, дифференциал $dq = dq_1 \dots dq_n$, $W(q) = \cos q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos q_i$, qX — скалярное произведение векторов.

Фурье-образ функции (8) имеет вид:

$$p(t, q) = \int_V p(t, X) e^{-iqX} dX, \quad (9)$$

где интегрирование идет по всему объему V коры головного мозга.

В соответствии с (8) Фурье-образ (9) равен:

$$p(t, q) = W^t(q) \quad (10)$$

Формула (8) принципиально решает поставленную задачу нахождения вероятности возбуждения ЦНЦ через время t с координатой X .

Для дальнейшего анализа введем производящую функцию [39]. Фурье-образ производящей функции, используя (10), найти несложно:

$$G(Z, q) = \sum_{t=0}^{\infty} Z^t p(t, q) = \sum_{t=0}^{\infty} Z^t W^t(q) = \frac{1}{1 - ZW(q)} \quad (11)$$

где использована формула суммы бесконечной геометрической прогрессии. Величина Z — аргумент производящей функции.

Сама производящая функция, с учетом (8), имеет вид:

$$\begin{aligned} G(Z, X) &= \sum_{t=0}^{\infty} Z^t p(t, X) = \frac{1}{(2\pi)^n} \sum_{t=0}^{\infty} Z^t \int_{-\pi}^{\pi} W^t(q) e^{iqX} dq = \\ &= \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} \sum_{t=0}^{\infty} (Z^t W^t(q)) e^{iqX} dq = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} G(Z, q) e^{iqX} dq = \\ &= \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{e^{iqX}}{1 - ZW(q)} dq \end{aligned} \quad (12)$$

Результат (12) можно написать сразу, как обратное преобразование Фурье от функции (11).

Информация от одной ЦНЦ к другой передается с помощью электрических импульсов (потенциалов действия). Совокупность этих импульсов можно отождествить с некоторым электрическим током I .

Допустим, что ток I вытекает из ЦНЦ при $X=0$ и растекается по всем остальным ЦНЦ.

Найдем распределение потенциала $\varphi(X)$ в коре головного мозга. По закону Ома:

$$I = \frac{\varphi(0) - \varphi(X)}{R} \quad (13)$$

где R — условное сопротивление между ЦНЦ при $X=0$ и X . Это сопротивление может носить как активный, так и реактивный характер. Мы пренебрегаем импульсным характером распространения возбуждения по нейронам.

Перейдем к Фурье-образу потенциала:

$$\varphi(q) = \sum_X e^{-iqX} \varphi(X) \quad (14)$$

где потенциал $\varphi(X)$ равен:

$$\varphi(X) = \frac{1}{(2\pi)^n} \sum_q e^{iqX} \varphi(q) \quad (15)$$

Первоначально будем рассматривать расстояние между ЦНЦ при $X=0$ и $X=1$, т.е. эти ЦНЦ находятся рядом друг с другом. Подставим (15) в (13):

$$I = \frac{1}{(2\pi)^n R_1} \sum_q (e^{iq0} - e^{iqX}) \varphi(q) = \frac{1}{(2\pi)^n R_1} \sum_q (1 - e^{iq}) \varphi(q) \quad (16)$$

где R_1 — сопротивление между соседними ЦНЦ $X=0$ и $X=1$.

В этом случае функцию тока можно записать в виде $I(q) = \frac{1}{R_1} (1 - e^{iq}) \varphi(q)$.

Если ток подается в центральную ЦНЦ при $X=0$ и растекается по всем соседним ЦНЦ, то нужно суммировать функцию тока по всем $2n$ соседним ЦНЦ:

$$I = 2n \varphi(q) \frac{1}{R_1} (1 - e^{iq}) = \frac{2n \varphi(q)}{R_1} (1 - \cos q - i \sin q) \quad (17)$$

Мнимая часть тока физического смысла не имеет, следовательно:

$$I = \frac{2n \varphi(q)}{R_1} (1 - \cos q) = \frac{2n \varphi(q)}{R_1} (1 - W(q)), \quad (18)$$

где учтено $W(q) = \cos q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos q_i$.

Используя (11), имеем $G(1, q) = \frac{1}{1 - W(q)}$, Таким образом:

$$I = \frac{2n \varphi(q)}{R_1} (1 - W(q)) = \frac{2n \varphi(q)}{R_1 G(1, q)} \quad (19)$$

Таким образом, распределение Фурье-образа потенциала имеет вид:

$$\varphi(\mathbf{q}) = \frac{IR_1}{2n} G(1, \mathbf{q}). \quad (20)$$

Рассмотрим более общий случай, когда расстояние между ЦНЦ при $\mathbf{X} = 0$ и \mathbf{X} не равно единице. Переходя в (16) к интегралу, находим ток между этими ЦНЦ:

$$I = \frac{1}{(2\pi)^n R} \int_{\mathbf{q}} \left(1 - e^{i\mathbf{q}\mathbf{X}}\right) \varphi(\mathbf{q}) d\mathbf{q} \quad (21)$$

где R – сопротивление между ЦНЦ при $\mathbf{X} = 0$ и \mathbf{X} .
 Подставим в (21) формулу (20):

$$I = \frac{1}{(2\pi)^n R} \int_{\mathbf{q}} \left(1 - e^{i\mathbf{q}\mathbf{X}}\right) \frac{IR_1}{2n} G(1, \mathbf{q}) d\mathbf{q} \quad (22)$$

Сокращая ток I , имеем:

$$R = \frac{R_1}{2n(2\pi)^n} \int_{\mathbf{q}} \left(1 - e^{i\mathbf{q}\mathbf{X}}\right) G(1, \mathbf{q}) d\mathbf{q} \quad (23)$$

Формула (23) нуждается в корректировке [7]. Пусть ток втекает в ЦНЦ при $\mathbf{X} = 0$ и растекается по сетке ЦНЦ, т.е. по узлам сетки. Разность потенциалов между узлами 0 и \mathbf{X} равна $\Delta\varphi' = \varphi(0) - \varphi(\mathbf{X})$. Далее рассмотрим случай, когда ток втекает в узел \mathbf{X} и растекается по сетке. В этом случае разность потенциалов между узлами \mathbf{X} и 0 равна $\Delta\varphi'' = \varphi(\mathbf{X}) - \varphi(0)$. Используя принцип суперпозиции, найдем распределение потенциалов для разности этих двух состояний. В этом случае ток будет втекать в узел 0 и вытекать из узла \mathbf{X} . Имеем:

$$\Delta\varphi = \Delta\varphi' - \Delta\varphi'' = \varphi(0) - \varphi(\mathbf{X}) - (\varphi(\mathbf{X}) - \varphi(0)) = 2(\varphi(0) - \varphi(\mathbf{X})) \quad (24)$$

Поэтому, согласно (23) и (24) сопротивление R между узлами 0 и \mathbf{X} :

$$R_{0\mathbf{X}} = \frac{\Delta\varphi}{I} = \frac{R_1}{n(2\pi)^n} \int_{\mathbf{q}} \left(1 - e^{i\mathbf{q}\mathbf{X}}\right) G(1, \mathbf{q}) d\mathbf{q} \quad (25)$$

Далее рассмотрим двумерную систему — «двумерный мозг» (Рисунок 3). Анализ «двумерного мозга» значительно более сложен, чем «одномерного мозга». Предполагаем, что в каждом узле двумерной сетки находится ЦНЦ. Все ЦНЦ связаны между собой, что отражается сплошными линиями [35-37].

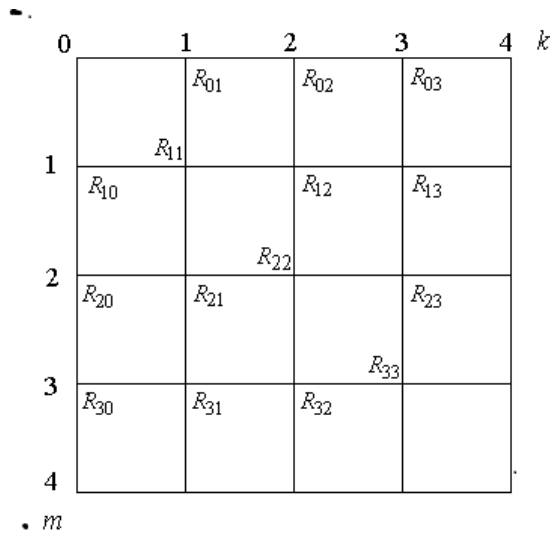


Рисунок 3. Модель «двумерного мозга». Правый нижний квадрант

Используя (25), найдем сопротивление между двумя ЦНЦ (узлами) по диагонали сетки при $n = 2$, Рисунок 3, учитывая $G(1, \mathbf{q}) = \frac{1}{1 - W(\mathbf{q})}$:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{2(2\pi)^2} \int \frac{(1 - e^{iqX})}{1 - W(\mathbf{q})} d\mathbf{q} = \frac{R_1}{2(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1 - e^{im(q_1 + q_2)}}{1 - \frac{1}{2}(\cos q_1 + \cos q_2)} dq_1 dq_2 \quad (26)$$

где mm - номер узла относительно вертикали m и горизонтали k , при $k = m$, Рисунок 1.

Проведем в (26) замену переменных $\theta_+ = \frac{q_1 + q_2}{2}$, $\theta_- = \frac{q_1 - q_2}{2}$ [8].

$$R_{mm} = \frac{R_1}{2(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{1 - \cos \theta_+ \cos \theta_-} |J(\theta_+, \theta_-)| d\theta_+ d\theta_- = \frac{R_1}{(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} (1 - e^{2im\theta_+}) \frac{1}{2} d\theta_+ \int_0^{2\pi} \frac{d\theta_-}{1 - \cos \theta_+ \cos \theta_-} \quad (27)$$

где якобиан замены $J(\theta_+, \theta_-) = \begin{vmatrix} \frac{\partial \theta_+}{\partial q_1} & \frac{\partial \theta_+}{\partial q_2} \\ \frac{\partial \theta_-}{\partial q_1} & \frac{\partial \theta_-}{\partial q_2} \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \end{vmatrix} = -\frac{1}{4} - \frac{1}{4} = -\frac{1}{2}$. Нулевые пределы

интегрирования для θ_- заменяем интегрированием по всему периоду от 0 до 2π , при этом удваивая интеграл.

Используя интеграл $\int_0^{2\pi} \frac{dw}{a + b \cos w} = \frac{2\pi}{\sqrt{a^2 - b^2}}$ [5], найдем:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \left(1 - e^{2im\theta_+}\right) \frac{1}{2} d\theta_+ \frac{2\pi}{\sqrt{1 - \cos^2 \theta_+}} =$$

$$= \frac{R_1}{(2\pi)} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{|\sin \theta_+|} \frac{1}{2} d\theta_+ = \frac{R_1}{(2\pi)} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{|\sin \theta_+|} d\theta_+$$
(28)

Интеграл (28) можно записать в виде:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{(2\pi)} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{e^{i\theta_+} - e^{-i\theta_+}} 2id\theta_+ = \frac{R_1}{\pi} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{e^{2i\theta_+} - 1} ie^{i\theta_+} d\theta_+$$
(29)

Введем замену переменных $e^{i\theta_+} = u$, так что $du = ie^{i\theta_+} d\theta_+$, пределы интегрирования $\theta_+(0, \pi) \rightarrow u(1, -1)$.

Следовательно, меняя местами пределы интегрирования, имеем:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{\pi} \int_{-1}^1 \frac{(u^{2m} - 1)}{u^2 - 1} du = \frac{R_1}{\pi} \int_{-1}^1 (1 + u^2 + u^4 + u^6 + \dots + u^{2m-2}) du =$$

$$= \frac{R_1}{\pi} \left(u + \frac{u^3}{3} + \frac{u^5}{5} + \dots + \frac{u^{2m-1}}{2m-1} \right)_{-1}^1 = \frac{2R_1}{\pi} \left(1 + \frac{1}{3} + \frac{1}{5} + \dots + \frac{1}{2m-1} \right)$$
(30)

Для некоторых узлов, точнее сопротивлений между диагональными узлами и узлом 0 имеем: $R_{11} = \frac{2R_1}{\pi}$, $R_{22} = \frac{2R_1}{\pi} \frac{4}{3} = \frac{8R_1}{3\pi}$, $R_{33} = \frac{46R_1}{15\pi}$ и т.д.

Далее вычислим сопротивление между узлом 00 и ближайшим узлом, например, по вертикали сетки. Вычисление сопротивления R_{10} проведем, используя принцип суперпозиции [6]. При этом первая цифра индекса характеризует вертикальную ось сетки, вторая горизонтальную.

В узел 00 подаем ток I . Он растекается по 4-м сопротивлениям R_1 . По сопротивлению R_1 течет ток $\frac{I}{4}$.

Подаем ток I в узел 01. По тому же сопротивлению R_1 течет ток $-\frac{I}{4}$.

Находим разность этих двух распределений тока по решетке сопротивлений.

В этом случае в узел 00 ток входит, а из узла 01 ток выходит. По сопротивлению R_1 течет ток $\frac{I}{4} - \left(-\frac{I}{4}\right) = \frac{I}{2}$. Следовательно, эквивалентное сопротивление току уменьшилось вдвое за счет решетки сопротивлений $R_{10} = \frac{R_1}{2}$.

Остальные сопротивления можно найти, используя формулу [7]:

$$R_{m,k} = \frac{1}{4} (R_{m+1,k} + R_{m-1,k} + R_{m,k+1} + R_{m,k-1})$$
(31)

Формула (31) показывает, что сопротивление от узла 00 до какого-либо узла сетки равно среднему от сопротивлений до всех соседних узлов.

Например, найдем сопротивление от узла 00 до узла 20, т.е. R_{20} . Используя (31), имеем $R_{10} = \frac{1}{4}(R_{20} + R_{00} + R_{11} + R_{1,-1})$. Учитывая симметрию сетки, используем $R_{11} = R_{1,-1}$.

Следовательно, $\frac{R_1}{2} = \frac{1}{4}\left(R_{20} + 0 + 2\frac{2R_1}{\pi}\right)$ и $R_{20} = \left(2 - \frac{4}{\pi}\right)R_1$.

Найдем сопротивление от узла 00 до узла 21, т.е. R_{21} . Используя (31), имеем $R_{11} = \frac{1}{4}(R_{21} + R_{01} + R_{12} + R_{10})$. Учитывая симметрию сетки, используем $R_{21} = R_{12}$ и $R_{01} = R_{10}$.

Следовательно, $\frac{2R_1}{\pi} = \frac{1}{4}\left[2R_{21} + \frac{R_1}{2} + \frac{R_1}{2}\right]$ и $R_{21} = \left(\frac{4}{\pi} - \frac{1}{2}\right)R_1$.

Рассмотрим простейшую модель регистрации биопотенциалов при электроэнцефалографии.

При ЭЭГ электроды накладываются на поверхность головы по парно и симметрично сагиттальной плоскости человека. Проанализируем разность потенциалов между такими электродами.

Найдем разность потенциалов между двумя ЦНЦ с координатами X_1 и X_2 .

Используя (25), найдем:

$$\begin{aligned} \Delta\varphi &= \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_1} \left(1 - e^{iq_1 X_1}\right) G(1, q_1) dq_1 - \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} \left(1 - e^{iq_2 X_2}\right) G(1, q_2) dq_2 = \\ &= -\frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_1} e^{iq_1 X_1} G(1, q_1) dq_1 + \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} e^{iq_2 X_2} G(1, q_2) dq_2 \end{aligned} \quad (32)$$

При выводе (32) учтено, что $\frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_1} G(1, q_1) dq_1 = \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} G(1, q_2) dq_2$, т.к. вид

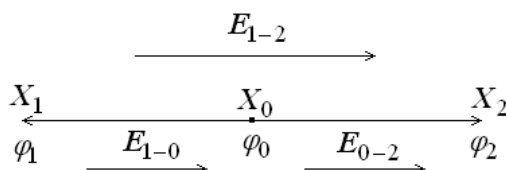
подынтегральных функций и пределы интегрирования одинаковые.

Предположим, что электроды на поверхность головы наложены симметрично, как это обычно имеет место при регистрации ЭЭГ. Рассмотрим схему измерения разности потенциалов при этом более подробно.

В замкнутом треугольнике сопротивлений разность потенциалов:

$$\Delta\varphi_{1-2} = \Delta\varphi_{1-0} + \Delta\varphi_{0-2} \quad (33)$$

Исследуем простейший вариант, когда точки наложения электродов и нулевая точка потенциала расположены на одной прямой.



В этом случае из (33) следует:

$$\frac{\Delta\varphi_{1-2}}{\Delta X_{1-2}} = \frac{\Delta\varphi_{1-0}}{\Delta X_{1-0}} + \frac{\Delta\varphi_{0-2}}{\Delta X_{0-2}} \quad (34)$$

Формула (34) отражает баланс напряженностей электрического поля $E_{1-2} = E_{1-0} + E_{0-2}$. Учитывая симметрию схемы ЭЭГ, можно записать $E_{1-2} = 2E_{0-2}$ или $\Delta\varphi_{1-2} = 2\Delta\varphi_{0-2}$, а формулу (32) использовать в виде:

$$\Delta\varphi = \frac{2IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} e^{iq_2 X_2} G(1, q_2) dq_2 = \frac{2IR_1}{n(2\pi)^n} \int_q \cos(qX_2) G(1, q_2) dq_2 = \frac{2IR_1}{n(2\pi)^n} \int_q \frac{\cos(qX_2)}{1-W(q_2)} dq_2 \quad (35)$$

В (35) мнимые слагаемые не учитываются.

Нормируя (35), получаем:

$$\Delta\bar{\varphi}(X) = \frac{\Delta\varphi(X)}{IR_1} = \frac{2}{n(2\pi)^n} \int_q \frac{\cos(qX)}{1-W(q)} dq \quad (36)$$

Формула (36) позволяет вычислить разность потенциалов между электродами, моделирующую разность потенциалов при ЭЭГ.

Рассмотрим простейший случай одномерного мозга $n=1$. При этом формула (36) преобразуется к виду:

$$\Delta\bar{\varphi}(X) = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{\cos(qX)}{1-\cos q} dq \quad (37)$$

Функцию (37) несложно вычислить численно. Однако, при $q=0$ подынтегральное выражение имеет сингулярность. Эту сингулярность нужно исключить при численном интегрировании (37). Кроме того, безразмерную разность потенциалов в «одномерном мозге» между узлами $X = \pm 1$ можно найти аналитически. Она равна $\Delta\bar{\varphi}(X) = -2 = [-1 - (+1)]$.

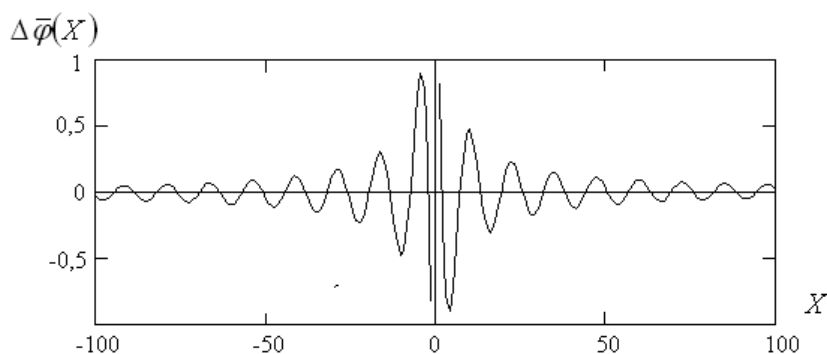


Рисунок 4. Изменение потенциала по безразмерной координате X в «одномерном мозге»

На Рисунке 4 показано, как возбуждение от ЦНЦ при $X=0$ распространяется в обе стороны «одномерного мозга». Это распространение носит колебательный характер.

Колебания потенциала, в соответствии с (13), сопровождаются колебаниями тока.

Распространение возбуждения осуществляется с некоторой скоростью, в мозге человека

$V = 20 \div 30 \frac{M}{c}$. Поэтому, вследствие $X = Vt$, рис. 4 отражает также временной характер

распространения возбуждения. В этом случае можно отождествить с α -ритмом электроэнцефалограммы мозга (Рисунок 4).

Полученные результаты вряд ли можно считать полностью адекватными, т.к. «одномерный мозг» не может служить полноценной моделью реального мозга.

Для более сложных случаев, тем более для трехмерного мозга, вычисление интеграла (36) затруднительно.

Таким образом, в настоящее время проблема создания искусственного интеллекта базируется на разработке программного обеспечения для искусственных нейронных сетей с возможностью их обучения. Конструкция искусственных нейронных сетей в основном базируется на модели перцептрона разной степени сложности [35-37].

Физиологическое старение мозга характеризуется потерей синапсов и нейродегенерацией, которые медленно приводят к возрастному снижению познавательной способности. Нейронно-синаптическая избыточность и пластическое ремоделирование мозговых сетей, в том числе за счет умственной и физической подготовки, способствует поддержанию мозговой активности у здоровых пожилых людей для повседневной жизни и хорошего социального поведения и интеллектуальных возможностей. Однако возраст является главным фактором риска наиболее распространенных нейродегенеративных нарушений, влияющих на когнитивные функции, таких как болезнь Альцгеймера. Электромагнитная активность головного мозга является особенностью функционирования нейронной сети в различных областях головного мозга. Современные нейрофизиологические методы, такие как ЭЭГ и вызванные потенциалы (ВП), являются полезными инструментами в исследовании когнитивных функций головного мозга в норме и патологическом старении с отличным временным разрешением. Эти методы могут индексировать анализ вызревания мозга кортикокортикальной связанности и нейрональной синхронизации ритмических колебаний на различных частотах. Дискриминация между физиологическим и патологическим старением головного мозга четко проявляется на уровне группы, причем предлагаемые приложения могут применяться также и на уровне отдельного индивида. Возможность комбинирования использования ЭЭГ вместе с биологическими /нейропсихологическими маркерами и структурно-функциональной визуализацией является перспективной для недорогостоящей, неинвазивной и широко доступной оценки групп лиц из группы риска.

С момента своего открытия и внедрения ЭЭГ рассматривалась с большим энтузиазмом как единственная методология, позволяющая непосредственно, в режиме онлайн наблюдать «работу мозга» [40]. Огромная сложность сигнала ЭЭГ не должна удивлять, так как ЭЭГ является прямым коррелятом функции мозга, а мозг — это сложная система. До сих пор ЭЭГ была наиболее используемым сигналом для клинического мониторинга функции мозга. Он предлагает ощутимые перспективы в качестве средства для характеристики значительных отклонений от «естественного» здорового старения, до обнаруженного при болезни Альцгеймера и других деменциях [41]. Начиная с 1970-х годов, сначала с внедрением технологий структурной визуализации, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а затем с развитием региональных метаболически-перфузионных методов, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионно-компьютерная томография (СПЭКТ) и возможность картирования потребления кислорода и регионарного кровотока в конкретных нервных точках с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), ЭЭГ была вытеснена в основных из клинических исследованиях. Эти новые методы дают неинвазивные представления об анатомии мозга *in vivo* со значительным разрешением, что способствовало

их клинической и, следовательно, экономической полезности. Однако эти методы функциональной визуализации мозга, несмотря на их высокое пространственное разрешение для анатомических деталей, относительно ограничены во временном разрешении при измерении функциональной активации мозга (от секунд до минут). Таким образом, эти более поздние методы нейровизуализации не могут различать активацию различных ретрансляторов внутри распределенной сети ни последовательно, ни параллельно [42].

На протяжении многих лет в измерениях ЭЭГ были внесены некоторые усовершенствования, поскольку нейроэлектрические сигналы могут отслеживать обработку информации с точностью до миллисекунды. Поэтому, даже если на ЭЭГ сказывается проблема низкого пространственного разрешения по сравнению с другими методами (например, фМРТ и ПЭТ), ее высокое временное разрешение позволяет выделить механизм временной синхронизации кортикальных пирамидных нейронов. По сравнению с фМРТ и ПЭТ, преимуществом использования ЭЭГ является возможность оценки физиологических механизмов кортикальной нейронной синхронизации на основе возникающего в головном мозге признака: мозговых колебаний. Следует отметить, что высокое временное разрешение имеет решающее значение для изучения возникающего свойства мозговой деятельности, а именно спонтанной и связанной с событиями колебательной активности на различных частотах в диапазоне 2-4 Гц (Дельта), 4-8 Гц (тета), 8-13 Гц (Альфа), 13-30 Гц (бета) и >30 Гц (гамма). Каждая из этих частот передает своеобразную физиологическую информацию о функциональном состоянии головного мозга в периоды сна и бодрствования. Среди основных целей современных нейробиологических исследований — выявление паттернов нейрональной активности, лежащих в основе когнитивной функции, и определение глобальных функциональных индексов, которые быстро вычисляются автоматически для клинического применения. Поэтому важно применять методы, которые могут измерять естественное старение мозга и отличать его от нейродегенерации [43, 44]. В последнее время все большее внимание уделяется применению количественной ЭЭГ (кЭЭГ) и/или ВП в качестве подходящих клинических маркеров ранней стадии заболевания или его прогрессирования [45]. Это, вероятно, является результатом недавних улучшений в простоте используемой технологии и в доступе к достаточной вычислительной мощности и алгоритмам, необходимым для быстрой обработки очень сложных необработанных наборов данных. Примеры последних технологических достижений включают уменьшение размера (и портативности) усилителей ЭЭГ и разработку высокоплотных матричных сеток, которые не требуют истирания кожи в местах с низким импедансом. Установлено, что положительный event-related potential (ERP) — пик через 600 мс после нулевого времени кодирования стимулов (P600) был снижен у пациентов с болезнью Альцгеймера и легкими когнитивными нарушениями (ЛКН), особенно у тех пациентов с ЛКН, которые впоследствии перешли в болезнь Альцгеймера [46, 47]. Кроме того, у пациентов с деменцией было обнаружено снижение положительного ERP-пика на 300 мс после нулевого времени воздействия (P300) [45].

Таким образом, существуют теоретические и эмпирические основания для применения ВП в качестве меры индивидуальной вариабельности когнитивных функций при патологическом старении [47]. Было показано, что он чувствителен к процессам болезни Альцгеймера на ранних стадиях ее [48]. Однако регистрация ВП требует особой настройки между устройством стимуляции и ЭЭГ-аппаратом, около 40-60 минут времени для обследования пациента, а также техники, способной выполнять захватывающие экспериментальные условия. В связи с этим регистрация ритмов ЭЭГ в состоянии покоя представляет собой процедуру значительно более легкую и быструю, не требующую

применения устройств стимуляции. ЭЭГ измерение физиологического и патологического старения головного мозга — это комплексный анализ старения головного мозга путем анализа ритмов ЭЭГ состояния покоя у пожилых испытуемых с различной степенью когнитивного снижения. Новые нейрофизиологические результаты, важные для определения того, обеспечивают ли эти методы достаточную инновационную и потенциально полезную информацию для оценки нормального старения и деменции, как на групповом, так и на индивидуальном уровнях. Перспектива практической полезности метода ЭЭГ в качестве глобальных функциональных индексов, быстро оцениваемых для автоматических вычислений, заложена в клинических приложениях [49]. Исследовано, что ЭЭГ — корреляты когнитивных способностей зависят от возраста. Взрослые, у которых не было выявлено возрастных изменений ЭЭГ, с большей вероятностью демонстрировали когнитивный дефицит, чем те, у кого наблюдались возрастные изменения. Это говорит о том, что здоровое старение должно приводить к умеренным изменениям показателей Альфа и тета-Альфа-отношение (*theta-alpha relationship (TAR)*), а отсутствие таких изменений сигнализирует о нарушении когнитивного функционирования [50].

Электрическая активность отдельных нервных клеток отражает их функциональную активность по переработке и передаче информации. Суммарная ЭЭГ также в преформированном виде отражает функциональную активность, но уже не отдельных нервных клеток, а их громадных популяций, т.е. функциональную активность мозга.

Анализ ЭЭГ, дает ключ к пониманию того, какие системы мозга определяют внешний вид и внутреннюю организацию ЭЭГ. На разных уровнях ствола и в передних отделах лимбической системы имеются ядра, активация которых приводит к глобальному изменению уровня функциональной активности практически всего мозга. Среди этих систем выделяют так называемые восходящие активирующие системы, расположенные на уровне ретикулярной формации среднего и в преоптических ядрах переднего мозга, и подавляющие или тормозящие, сомногенные системы, расположенные главным образом в неспецифических таламических ядрах, в нижних отделах моста и продолговатом мозге. Общими для обеих этих систем являются ретикулярная организация их подкорковых механизмов и диффузные, двусторонние корковые проекции. Такая общая организация способствует тому, что локальная активация части неспецифической подкорковой системы, благодаря ее сетевидному строению, приводит к вовлечению в процесс всей системы и к практически одновременному распространению ее влияний на весь мозг (Рисунок 5) [51].

Активирующая ретикулокортикальная и лимбикокортикальная системы вызывают повышение уровня функциональной активности мозга, и их электрическое раздражение приводит к реакции пробуждения (*arousal*).

ЭЭГ регистрируют в диапазоне от 0,3 до 50 Гц. В ее состав входят основные ритмы мозга — дельта-ритм (от 0,3 до 4 Гц), тета-ритм (от 4 до 8 Гц), альфа-ритм (от 8 до 13 Гц), низкочастотный бета-ритм или бета-1-ритм (от 13 до 25 Гц), высокочастотный бета-ритм или бета-2- ритм (от 25 до 35 Гц) и гамма-ритм или бета-3-ритм (от 35 до 50 Гц). Этим ритмам соответствуют активности: дельта-активность, тета-активность, альфа-активность, бета-активность и гамма-активность. Кроме того, на ЭЭГ можно увидеть особые виды биоэлектрической активности — плоскую ЭЭГ, высокочастотную асинхронную низкоамплитудную («махристую») активность, низкоамплитудную медленную полиморфную активность (НПМА) и полиритмичную активность.

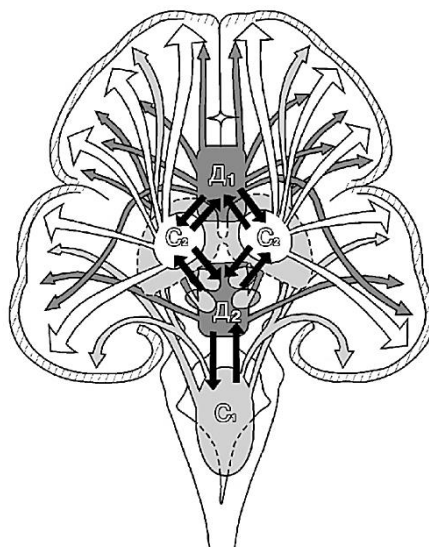


Рисунок 5 Восходящая ретикулокортикальная неспецифическая система регуляции уровня функциональной активности мозга [51]. Д1 и Д2 — десинхронизирующие активирующие системы среднего мозга и переднего мозга соответственно, С1 и С2 — синхронизирующие тормозящие сомногенные системы продолговатого мозга и моста и неспецифических ядер промежуточного мозга соответственно

В норме альфа-ритм доминирует в затылочных отделах мозга; убывает по амплитуде от затылка ко лбу; в лобных отделах не регистрируется при биполярном отведении с электродов, наложенных по сагиттальным линиям с малыми межэлектродными расстояниями; симметричен по частоте и амплитуде в правом и левом полушариях; наблюдается наличие функциональной асимметрии с превалированием по заполнению конвексительной поверхности и незначительным превышением амплитуды больше в правом полушарии, что является следствием функциональной асимметрии мозга, связанной с большей активностью левого полушария; образ альфа-ритма веретенообразный, форма волны синусоидальная; колебания частоты невелики и не превышают 0,5 колеб./с, амплитуда альфа-ритма 30-80 мкВ (чаще 40-60 мкВ) при регистрации в центрально-затылочных отведениях при биполярной регистрации с большими межэлектродными расстояниями с электродов, наложенных на сагиттальных линиях, или при монополярном отведении по Голдману (при монополярном отведении с индифферентным электродом на щеке - амплитуда альфа-ритма в 2 раза выше; при биполярном отведении с малыми межэлектродными расстояниями по сагиттальным линиям — амплитуда альфа-ритма в 2 раза ниже), индекс 75-95% (Рисунок 6).

Бета-активность, которую наблюдают в лобных отделах мозга и на стыках веретен альфа-ритма, симметрична по амплитуде в правом и левом полушариях; образ асинхронный, апериодичный; амплитуда 3-5 мкВ; индекс в лобных отделах может достигать 100%, отсутствие бета-активности не является признаком патологии (Рисунок 6, 7).

У взрослого здорового человека, находящегося в состоянии пассивного бодрствования, тета- и дельта-ритмы не регистрируются, они наблюдаются только в состоянии сна или наркоза. При хорошо выраженной норме в ЭЭГ доминирует альфа-ритм. В лобных отделах мозга и на стыках веретен альфа-ритма регистрируют низкочастотную бета-активность, а в задних отделах мозга наблюдают редкие, не превышающие альфа-ритм, вспышки тета-ритма по 2-4 волны, кратные по частоте альфа-ритму, амплитудой не превышающие фоновый ритм. Здесь же регистрируют редкие единичные разбросанные низкоамплитудные дельта-волны (Рисунок 6, 7).



Рисунок 6. Электрические колебания мозга во время бодрствования и на разных стадиях сна [47]

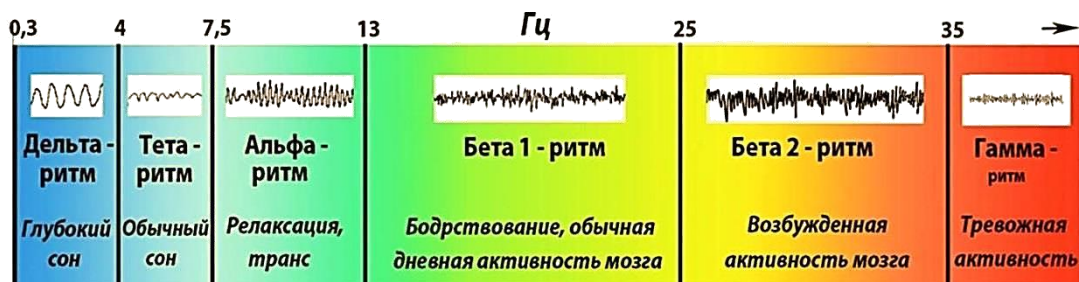


Рисунок 7. Основные электрические ритмы головного мозга человека [47]

Нарушения функционального или морфологического характера сказываются в первую очередь на параметрах альфа-ритма.

Для клинической характеристики структуры ЭЭГ чаще всего пользуются частотно-амплитудными показателями, предложенными Е. А. Жирмунской, выделяют при этом 6 основных типов.

I тип — «нормальная» ЭЭГ с преобладанием альфа-волн с амплитудой в пределах 25—55 мкВ, умеренным числом волн бета-диапазона (5—15 мкВ), медленные волны (тета- и дельта) амплитудой 15—20 мкВ встречаются в 5—10 раз реже, чем альфа-волны.

II тип — гиперсинхронная ЭЭГ разных вариантов: с увеличенным числом альфа-волн (55—110 мкВ) по сравнению с бета- и тета-колебаниями; только бета-ритм низкой частоты (14—20 колебаний в секунду) во всех областях мозга; альфа-подобные тета-волны во всех областях мозга. Последние два варианта бывают редко.

III тип — десинхронная ЭЭГ: падение числа альфа-волн и снижение их амплитуды (10—20 мкВ), возрастает (в 3—15 раз) число бета-волн, несколько увеличивается число медленных волн.

IV тип — нерегулярная, дезорганизованная ЭЭГ: альфа-ритм не выражен, регистрируются одиночные альфа-волны; число волн бета-диапазона уменьшено, число

медленных волн немного увеличено. Амплитуда колебаний всех частот соответствует 25—40 мкВ.

V тип — грубо дезорганизованная ЭЭГ (два варианта): преобладают высокоамплитудные медленные волны, отмечаются острые волны, пароксизмальные разряды, комплексы острых и медленных волн.

VI тип — локально нарушенная ЭЭГ (с наличием очаговых или однополушарных сдвигов на ЭЭГ). ЭЭГ помогает определить тяжесть процесса, его локализацию и распространенность, развитие общемозговых симптомов, рефлекторных изменений, поражение глубинных структур мозга [52].

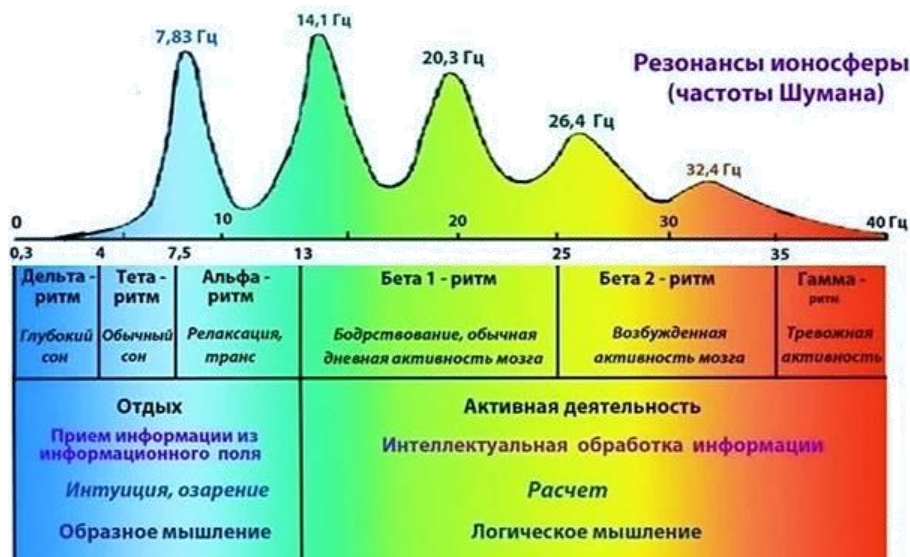


Рисунок 8. Нейрофизиологические, электрические и биофизические ритмы головного мозга Homo Sapiens [48]

Все больше данных свидетельствует о том, что ритмы ЭЭГ в состоянии покоя могут выявлять нарушения основных нейрофизиологических механизмов (Рисунок 8), лежащих в основе бдительности и когнитивных способностей у лиц с болезнью Альцгеймера [53]. Исследовано, что эти аномальные ритмы ЭЭГ связаны с функциональными корковыми разьединениями, приводящими к гибели кортикальных нейронов, аксональной патологии и дефициту нейротрансмиссии [54]. Предыдущие исследования показали, что по сравнению с здоровым старением человека, больные с болезнью Альцгеймера характеризуются высокой мощностью дельты [55]. Кроме того, в других исследованиях сообщалось о повышении Дельта-когерентности, снижении тета-и Альфа-когерентности, более высоких альфа-и более низких Дельта-и бета-малых мировых характеристиках связности [55, 56].

Здоровое и патологическое старение также влияет на корковые колебания, лежащие в основе различных когнитивных процессов, сенсомоторной деятельности и аномалий P300, таких как фазовая блокировка стимулов и вызванные стимулами колебания. В соответствии с представлением о том, что синаптическая дисфункция и ненормальная нейронная связь имеют решающее значение для болезни Альцгеймера, все больше данных свидетельствует о том, что старение существенно влияет на организацию нейронных сетей. Межполушарный паттерн гиперсинхронизации в альфа-диапазоне, по-видимому, играет важную роль в патофизиологии «додементного» периода нейродегенерации. Методы и анализы ЭЭГ и магнитоэнцефалография (МЭГ) эволюционировали, чтобы изучить мозговую активность, которая лежит в основе здорового нейрокогнитивного старения [57].

В настоящее время для изучения физиологического и патологического старения головного мозга применяются комбинированные и гибридные методы нейровизуализации. Гемодинамические или метаболические изменения, которые происходят в ответ на мозговую активность, нейрофизиологические функциональные методы, такие как ЭЭГ и МЭГ, измеряют нервную активность непосредственно путем обнаружения постсинаптических потенциалов в коре головного мозга.

Установлено, клиническое значение ЭЭГ и МЭГ в понимании физиологических механизмов, связанных со старением головного мозга (Рисунок 9) [58].

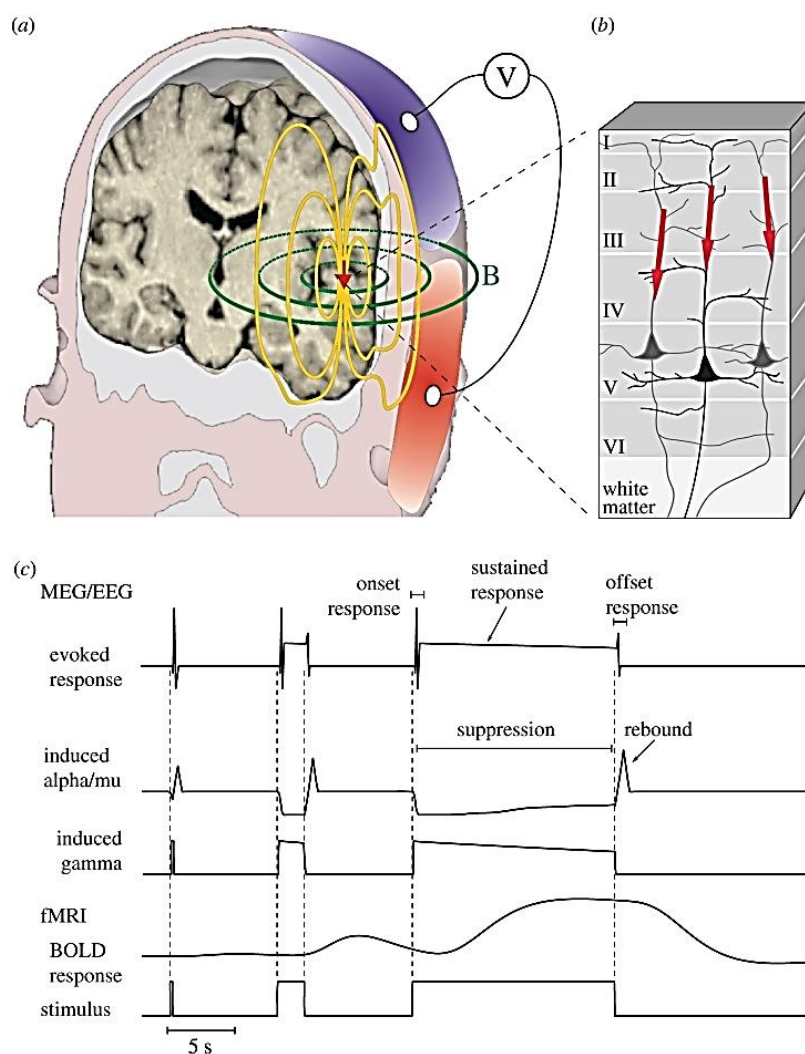


Рисунок 9. Генезис сигналов ЭЭГ и МЭГ. а) электрические токи (красная стрелка) в активных нейронах вызывают объемные токи (желтые линии) внутри головы, что приводит к распределению потенциала (V) на скальпе. Токи также генерируют магнитное поле (зеленые линии; Б) вне головы; здесь направление магнитного поля следует (по правому правилу) за направлением чистых внутриклеточных токов. (b) основной вклад в сигналы ЭЭГ и МЭГ вносят постсинаптические токи (красные стрелки) в апикальных дендритах пирамидных нейронов. (c) Очень схематичная иллюстрация электрофизиологических (МЭГ/ЭЭГ) и гемодинамических (фМРТ) курсов времени отклика на стимулы трех различных длительностей. Вызванные реакции фазово-блокируются на стимулы, в то время как индуцированные реакции отражают амплитудные изменения в нефазово-блокируемой колебательной активности головного мозга [58]

Нейрокогнитивное старение с нейрофизиологической точки зрения, сосредоточив внимание на изменениях осцилляторной активности во время состояния покоя, связанных с событиями потенциалов и вызванных стимулами осцилляторных реакциях во время

когнитивных или моторных задач, организации функциональных сетей мозга и изменениях сложности сигнала, сигнальная сложность ЭЭГ отражает неравномерность волновой формы и динамики, а также подвержена влиянию здорового старения и связана с такими расстройствами головного мозга, как болезнь Альцгеймера.

В течение следующих десятилетий мы можем ожидать повышения пространственного разрешения и точности изображения мозга с временным разрешением и лучшего понимания функции мозга, особенно его временных ограничений, с развитием новых инструментов и более тонких, физиологически генеративных моделей локальной и сетевой активности. Объединение пространственной и временной информации с повышением точности и проведение записей в натуральных условиях, включая социальное взаимодействие, принесет много новой информации о функционировании человеческого мозга [58].

Медицина в нейрореабилитации болезни Альцгеймера.

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.

Brain Homo Sapiens — это следующий серебряный и золотой рубеж для нейрореабилитации и П4-здравоохранения в долгосрочной перспективе «порядковых» медико-экономических инвестиций. За краткосрочные «ошибки» кардиологов и онкологов, придется долгосрочно «расплачиваться» клиническим гериатрам. Благодаря слиянию комбинированных и гибридных методов нейровизуализации с технологиями искусственного интеллекта, появилась возможность понять и диагностировать неврологические и гериатрические расстройства (нарушения) и найти новые методы реабилитации и экономические программы медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья и, позволят многим из нас жить с достоинством в золотые годы нашей жизни.

Главная проблема социума — это медицинская, социальная, экономическая доступность человека к качественной жизнедеятельности в период “to the creative person Homo Sapiens”: современные интерфейс технологии «мозг-компьютер», гибридный искусственный интеллект, “the virtual brain”, “virtual reality”, “virtual paranormal brain phenomena”, так как гомеостатическая пластичность головного мозга участвует в нейрореабилитации во все возрастные периоды жизнедеятельности brain Homo Sapiens.

Нейротехнологии-2024, нейротехнологии-2030 и нейротехнологии-2045 — это генетическая и эпигенетическая программа “Brain Homo Sapiens”, гериатрическая гибридная “The Secret” долгосрочная нейрореабилитация, нейротехнологии “Brain-computer interface”.

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук в 2010-2019 [6, 36, 37, 59-69] создает нейрофундаментальный базис для многофакторного внешне- и внутрисредового взаимодействия brain Homo Sapiens, с целью эффективной нейрореабилитации и медико-социального сопровождения ЧЕЛОВЕКА с различными когнитивными нарушениями.

Нейросети «мозг—микробиота»: долговременная пациент-ориентированная модель взаимодействия врача-пациента по рекомендованной диетотерапии: здоровое, сбалансированное и функциональное питание с учетом динамического состояния микробиоты [38, 59, 60].

В практическое здравоохранение внедрена инновационная модель (Рисунок 10): болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект, П4Медицина и цифровое здравоохранение

— как, современный комбинированный и гибридный информационный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

Современные составляющие ранней диагностики, профилактики, лечения и реабилитации при болезни Альцгеймера, следующие:

1. Генетика (геномные исследования, секвенирование РНК и ДНК нового поколения).
2. Эпигенетика (эпигеном и старение, фенотипические исследования и др.).
3. Нейропсихологическое тестирование (МОСА, MMSE, Mini-Cog, FAB, TMT, GDS).
4. Комбинированная и гибридная нейровизуализация, секвенирование нового поколения.
5. Метаболомика, метагеномика, микробиота.
6. Сбалансированное, функциональное и безопасное питание.
7. Искусственный интеллект, искусственные нейронные сети.
8. Биочипирование, нейронные и мозговые чипы.
9. Комбинированная и гибридная нейрореабилитация.
10. Персонализированное управление возрастом.
11. Медико-социальное и экономическое сопровождение при болезни Альцгеймера с помощью бытовых роботов и медицинских биороботов.
12. Человек и электромагнитная совместимость (электромагнитная «перегрузка»): природа, быт, циркадианные гаджеты и экогаджеты».

Современные технологии и инструменты реабилитации больных с болезнью Альцгеймера имеют множество потенциальных применений для лечения деменции от диагностики и оценки до оказания медицинской помощи, медико-социального и экономического сопровождения: от здорового старения, до ускоренного и патологического старения Homo Sapiens.

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук в период 2010- 2019 гг [7, 38-39, 59-69] 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 циркадного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность.

Оптимизация 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 (2010, 2013, 2016, 2017, 2019), позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме [59], 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. Дальнейшее

исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга. Для нормализации циркадианных ритмов человека предлагается мультимодальная схема повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [59, 65, 66].

Внедрение изобретения Н. П. Романчук (2010) [38, 60] позволило получить пищевой продукт для подавления свободно-радикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола.

Функциональные продукты питания различные по составу, с системным воздействием как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность. Включение в комбинированную схему 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 [60].

Исследование микробиома человека стало реальностью благодаря наличию мощных технологий метагеномики и метатранскриптомного анализа. Нейровизуализация и методы секвенирования нового поколения установили взаимодействия хозяина и микроорганизмов, идентифицируют потенциальные гены и пути, связанные со здоровьем человека, и его предрасположенность к различным заболеваниям [35, 70].

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. Дальнейшее исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга, позволит сохранить достаточную нейропластичность и повысить когнитивный резерв головного мозга [38, 59, 60, 70].

Разработаны комбинированные и/или дополнительные методы, которые активируют процессы нейрогенеза в головном мозге и его нейропластичность [6, 7, 39, 59, 64].

Разработан и тиражирован в медицинские организации и социальные учреждения алгоритм ранней диагностики когнитивных нарушений, который позволяет своевременно диагностировать когнитивные расстройства, установить степень тяжести, провести дифференциальную диагностику нейродегенерации [39, 63].

Современные составляющие ранней диагностики, профилактики, лечения и реабилитации при болезни Альцгеймера, следующие (Рисунок 10):

1. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект, П4Медицина и цифровое здравоохранение — это современный комбинированный и гибридный информационный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

2. Искусственный интеллект — инструмент объемной оценки жизни пациента, семейного анамнеза, физикального обследования, батареи нейропсихологических тестов,

лабораторных показателей (биомаркеров), нейрофизиологических исследований, нейровизуализации, секвенирования нового поколения т др.

3. Генетика (геномные исследования, секвенирование РНК и ДНК нового поколения) и эпигенетика (эпигеном и старение, фенотипические исследования и др.).

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

5. Комбинированная и гибридная нейровизуализация с секвенированием нового поколения.

6. Метаболомика, метагеномика, микробиота — сбалансированное, функциональное и безопасное питание.

7. Искусственный интеллект, искусственные нейронные сети.

8. Биочипирование, нейронные и мозговые чипы.

9. Комбинированная и гибридная реабилитация.

10. Персонафицированное управление биовозрастом.

11. Медико-социальное и экономическое сопровождение при болезни Альцгеймера с помощью бытовых роботов и медицинских биороботов.

12. Человек: информационная (интернет, сотовая связь, и др.) и электромагнитная совместимость («перегрузка»): природа, быт, циркадианные гаджеты и «экогаджеты».

ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

17% сосудистая деменция
 62% Болезнь Альцгеймера
 10% смешанные: сосудистые деменции и болезнь Альцгеймера
 4% Болезнь с тельцами Леви
 3% другие
 2% лобно-височная деменция
 2% болезнь Паркинсона

Кора больших полушарий Базальные ганглии Таламус
 Гиппокамп Миндалевы Мозжечок Гипоталамус

Гиппокамп – «библиотека» хранения информации

Выявление, устранение или коррекция факторов риска развития когнитивных расстройств (КР): курения, гиподинамии, артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, остеопороза, саркопении, дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, гипер- или гипотиреоза, черепно-мозговой травмы и т.д.

Полипрагматия! Диагностика и лечение ведущего синдрома старческой астении, определение степени тяжести КР с помощью КГО и комбинированных методов нейровизуализации, динамическое наблюдение за пациентами. Профилактика КР, лечение, реабилитация пациентов, взаимодействие с социальными службами.

От чего зависит, как быстро человек стареет?
 50% Стресс
 20% Образ жизни, питание, физическая активность, уход за собой
 10% Генетика
 20% Случайная генетическая мутация

Восстановление циркадианных ритмов и профилактика инсомнии

Повышение нейропластичности мозга (внедрение инноваций ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ)

P4: Medicine
 PREDICT • PREVENT • PERSONALIZE • PARTICIPATE

Проведение КОГНИТИВНЫХ ТРЕНИНГОВ Samara, 2019

Рисунок 10. Мультидисциплинарная модель взаимодействия нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии [39]

Функциональные и топографические биомаркеры могут также использоваться для определения адекватной цели. В частности, они могут быть полезны в обнаружении специфических областей мозга для потенциальных испытаний направленной нейромодуляции, обеспечивая тем самым полную информацию о региональной атрофии,

нарушении связи, метаболических изменениях и региональном снижении мозгового кровотока. Перспективно, как клиническое обследование, так и полная психометрическая оценка по-прежнему остаются первым подходом в определении патологических фенотипов, поддерживающих весь диагностический кластер [37, 61, 62, 70-74].

Например, на сегодняшний день идентификация гиппокампоподобного амнестического нарушения поддерживает клинический диагноз болезни Альцгеймера. Примечательно, что в контексте системной биологии и системной нейрофизиологии, основанной на интерпретации фенотипа нейродегенерации, клинические маркеры должны рассматриваться как «дескрипторы» самого высокого уровня заболевания и представлять собой конечные меры для выявления эффективных методов лечения [75].

Таким образом, 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.

В дополнение 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.

Выводы:

1. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект, П4Медицина и цифровое здравоохранение – это современный комбинированный и гибридный информационный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, для расширения ресурсов brain Homo Sapiens.

2. 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.

3. Искусственный интеллект – стратегический путь повышения качества и продолжительности жизни больных с болезнью Альцгеймера.

4. Биороботы и экогаджеты: настоящее и будущее в медико-социальном сопровождении больных с легкими, умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями.

5. 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.

6. Нейросети «мозг - микробиота»: долговременная пациент-ориентированная модель взаимодействия врача-пациента по рекомендованной диетотерапии: здоровое, сбалансированное и функциональное питание с учетом динамического состояния микробиоты.

7. ВРАЧ и НЕЙРОФИЗИОЛОГ: современное решение проблемы реабилитации «когнитивного мозга» Homo Sapiens с применением с одной стороны, инструментов и технологий ИСКУСТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА, а с другой - мультидисциплинарное взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа и гериатрии.

8. 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.

Список литературы:

1. Hampel H., Toschi N., Babiloni C., Baldacci F., Black K. L., Bokde A. L., Colliot O. Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology // Journal of Alzheimer's Disease. 2018. V. 64. №1. P. S47-S105. DOI: 10.3233/JAD-179932

2. Hampel H., O'Bryant S. E., Durrleman S., Younesi E., Rojkova K., Escott-Price V., et al. A precision medicine initiative for Alzheimer's disease: the road ahead to biomarker-guided integrative disease modeling // Climacteric. 2017. V. 20. №2. P. 107-118. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1287866>

3. Hampel H. O. B. S., O'Bryant S. E., Castrillo J. I., Ritchie C., Rojkova K., Broich K., Escott-Price V. Precision medicine-the golden gate for detection, treatment and prevention of Alzheimer's disease // The journal of prevention of Alzheimer's disease. 2016. V. 3. №4. P. 243. <https://doi.org/10.14283/jpad.2016.112>

4. Matsuda H., Asada T., Tokumaru A. M. Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias. Tokyo: Springer, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55133-1>

5. Lista S., Khachaturian Z. S., Rujescu D., Garaci F., Dubois B., Hampel H. Application of systems theory in longitudinal studies on the origin and progression of Alzheimer's disease // Systems Biology of Alzheimer's Disease. Humana Press, New York, NY, 2016. P. 49-67. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2627-5_2

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

7. 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.

8. He Z., Han D., Efimova O., Guijarro P., Yu Q., Oleksiak A., Khaitovich P. Comprehensive transcriptome analysis of neocortical layers in humans, chimpanzees and macaques // Nature neuroscience. 2017. V. 20. №6. P. 886. <https://doi.org/10.1038/nn.4548>

9. Artemv N. Exploring terra incognita of cognitive science: lateralization of gene expression at the frontal pole of the human brain // Psychology in Russia: State of the art. 2017. V. 10. №3. <https://doi.org/10.11621/pir.2017.0316>

10. Hu B., Li X., Huo Y., Yu Y., Zhang Q., Chen G., Zhou J. Cellular responses to HSV-1 infection are linked to specific types of alterations in the host transcriptome // Scientific reports. 2016. V. 6. P. 28075. <https://doi.org/10.1038/srep28075>

11. Wang M., Sun X., Yu D., Xu J., Chung K., Li H. Genomic and transcriptomic analyses of the tangerine pathotype of *Alternaria alternata* in response to oxidative stress // Scientific reports. 2016. V. 6. P. 32437. <https://doi.org/10.1038/srep32437>

12. Artemov A. V., Mugue N. S., Rastorguev S. M., Zhenilo S., Mazur A. M., Tsygankova S. V., Prokhortchouk E. B. Genome-wide DNA methylation profiling reveals epigenetic adaptation of stickleback to marine and freshwater conditions // *Molecular biology and evolution*. 2017. V. 34. №9. P. 2203-2213. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx156>
13. Rastorguev S. M., Nedoluzhko A. V., Sharko F. S., Boulygina E. S., Sokolov A. S., Gruzdeva N. M., Prokhortchouk E. B. Identification of novel micro RNA genes in freshwater and marine ecotypes of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) // *Molecular ecology resources*. 2016. V. 16. №6. P. 1491-1498. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12545>
14. Shulga O. A., Nedoluzhko A. V., Shchennikova A. V., Gruzdeva N. M., Shelentov A. A., Sharko F. S., Skryabin K. G. Profiling of microRNAs in wild type and early flowering transgenic *Chrysanthemum morifolium* by deep sequencing // *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*. 2017. V. 128. №2. P. 283-301. <https://doi.org/10.1007/s11240-016-1109-z>
15. Baldacci F., Lista S., Cavado E., Bonuccelli U., Hampel H. Diagnostic function of the neuroinflammatory biomarker YKL-40 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases // *Expert review of proteomics*. 2017. V. 14. №4. P. 285-299. <https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1304217>
16. Baldacci F., Toschi N., Lista S., Zetterberg H., Blennow K., Kilimann I., Lamari F. Two-level diagnostic classification using cerebrospinal fluid YKL-40 in Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia*. 2017. V. 13. №9. P. 993-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.021>
17. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., Öhrfelt A., Portelius E., Bjerke M., Wu E. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Neurology*. 2016. V. 15. №7. P. 673-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
18. Zetterberg H., Skillbäck T., Mattsson N., Trojanowski J. Q., Portelius E., Shaw L. M., Blennow K. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression // *JAMA neurology*. 2016. V. 73. №1. P. 60-67. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3037>
19. Lista S., Toschi N., Baldacci F., Zetterberg H., Blennow K., Kilimann I., Lamari F. Diagnostic accuracy of CSF neurofilament light chain protein in the biomarker-guided classification system for Alzheimer's disease // *Neurochemistry international*. 2017. V. 108. P. 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.010>
20. Lista S., Hampel H. Synaptic degeneration and neurogranin in the pathophysiology of Alzheimer's disease // *Expert review of neurotherapeutics*. 2017. V. 17. №1. P. 47-57. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1204234>
21. Lista S., Toschi N., Baldacci F., Zetterberg H., Blennow K., Kilimann I., Lamari F. Cerebrospinal fluid neurogranin as a biomarker of neurodegenerative diseases: a cross-sectional study // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. V. 59. №4. P. 1327-1334. <https://doi.org/10.3233/JAD-170368>
22. Spires-Jones T. L., Hyman B. T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease // *Neuron*. 2014. V. 82. №4. P. 756-771. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004>
23. Husain M. Alzheimer's disease: time to focus on the brain, not just molecules. 2017. <https://doi.org/10.1093/brain/aww353>
24. Legato M. J., Johnson P. A., Manson J. A. E. Consideration of sex differences in medicine to improve health care and patient outcomes // *Jama*. 2016. V. 316. №18. P. 1865-1866. doi:10.1001/jama.2016.13995

25. Irvine K., Laws K. R., Gale T. M., Kondel T. K. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2012. V. 34. №9. P. 989-998. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.712676>
26. Lin K. A., Choudhury K. R., Rathakrishnan B. G., Marks D. M., Petrella J. R., Doraiswamy P. M., Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years // *Alzheimer's & dementia: translational research & clinical interventions*. 2015. V. 1. №2. P. 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.07.001>
27. Hua X., Hibar D. P., Lee S., Toga A. W., Jack Jr, C. R., Weiner M. W. Sex and age differences in atrophic rates: an ADNI study with n= 1368 MRI scans // *Neurobiology of aging*. 2010. V. 31. №8. P. 1463-1480. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.033>
28. Mattsson N., Lönneborg A., Boccardi M., Blennow K., Hansson O., for the Roadmap G. T. F. Clinical validity of cerebrospinal fluid A β 42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework // *Neurobiology of aging*. 2017. V. 52. P. 196-213. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.034>
29. Altmann A., Tian L., Henderson V. W., Greicius M. D. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease // *Annals of neurology*. 2014. V. 75. №4. P. 563-573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>
30. Depypere H., Vierin A., Weyers S., Sieben A. Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement therapy // *Maturitas*. 2016. V. 94. P. 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.009>
31. Scacchi R., Gambina G., Broggio E., Corbo R. M. Sex and ESR1 genotype may influence the response to treatment with donepezil and rivastigmine in patients with Alzheimer's disease // *International journal of geriatric psychiatry*. 2014. V. 29. №6. P. 610-615. <https://doi.org/10.1002/gps.4043>
32. Hampel H. O. B. S., O'Bryant S. E., Castrillo J. I., Ritchie C., Rojkova K., Broich K., Escott-Price V. Precision medicine-the golden gate for detection, treatment and prevention of Alzheimer's disease // *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2016. V. 3. №4. P. 243. <https://dx.doi.org/10.14283%2Fjpad.2016.112>
33. Hampel H., Toschi N., Babiloni C., Baldacci F., Black K. L., Bokde A. L., Colliot O. Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018. V. 64. №s1. P. S47-S105. DOI: 10.3233/JAD-179932
34. Parnetti L., Eusebi P., Lleó A. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Target Engagement and Efficacy in Clinical Trials for Alzheimer's and Parkinson's Diseases // *The Right Therapy for Neurological Disorders*. Karger Publishers, 2016. V. 39. P. 117-123. <https://doi.org/10.1159/000445452>
35. 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>
36. Волобуев А., Пятин В., Романчук Н., Булгакова С., Давыдкин И. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // *Врач*. 2018. Т. 29. №9. С. 17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
37. 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>
38. 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.

39. 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.
40. Berger H. Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen // *Journal für Psychologie und Neurologie*. 1930. <https://psycnet.apa.org/record/1931-01357-001>
41. Berger H. Das Elektroenkephalogramm des Menschen. Halle an der Saale, V. 6. Malbork, Poland: Buchdruckerei des Waisenhauses; 1938. (Nova Acta Leopoldina).
42. Rossini P. M., Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2004. V. 15. №1. P. 263-306. [https://doi.org/10.1016/S1047-9651\(03\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S1047-9651(03)00124-4)
43. Celesia G. G., Kaufman D., Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section*. 1987. V. 68. №3. P. 161-171. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90023-2)
44. Rossini P. M. Implications of Brain Plasticity to Brain–Machine Interfaces Operation: A Potential Paradox? // *International Review of Neurobiology*. 2009. V. 86. P. 81-90. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)86006-6](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)86006-6)
45. Rossini P. M., Rossi S., Babiloni C., Polich J. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration // *Progress in neurobiology*. 2007. V. 83. №6. P. 375-400. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.07.010>
46. Olichney J. M., Morris S. K., Ochoa C., Salmon D. P., Thal L. J., Kutas M., Iragui V. J. Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002. V. 73. №4. P. 377-384. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.4.377>
47. Olichney J. M., Iragui V. J., Salmon D. P., Riggins B. R., Morris S. K., Kutas M. Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease // *Clinical Neurophysiology*. 2006. V. 117. №6. P. 1319-1330. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.022>
48. Polich J., Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality // *Current Alzheimer Research*. 2005. V. 2. №5. P. 515-525. <https://doi.org/10.2174/156720505774932214>
49. Lizio R., Vecchio F., Frisoni G. B., Ferri R., Rodriguez G., Babiloni C. Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease // *International Journal of Alzheimer's disease*. 2011. V. 2011. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/927573>
50. Trammell J. P., MacRae P. G., Davis G., Bergstedt D., Anderson A. E. The relationship of cognitive performance and the theta-alpha power ratio is age-dependent: An eeg study of short term memory and reasoning during task and resting-state in healthy young and old adults // *Frontiers in aging neuroscience*. 2017. V. 9. P. 364. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00364>
51. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М. 2012. 356 с.
52. Жирмунская Е. А., Лосев В. С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. М.: Наука, 1984. 81 с.
53. Wang J., Fang Y., Wang X., Yang H., Yu X., Wang H. Enhanced gamma activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease // *Frontiers in aging neuroscience*. 2017. V. 9. P. 243. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00243>
54. Tsolaki, A., Kazis, D., Kompatsiaris, I., Kosmidou, V., & Tsolaki, M. Electroencephalogram and Alzheimer's disease: clinical and research approaches // *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2014. V. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/349249>

55. Marceglia S., Mrakic-Spota S., Rosa M., Ferrucci R., Mameli F., Vergari M., Barbieri S. Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease // *Frontiers in neuroscience*. 2016. V. 10. P. 134. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00134>
56. Vecchio F., Miraglia F., Piludu F., Granata G., Romanello R., Caulo M., Rossini P. M. "Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data // *Brain imaging and behavior*. 2017. V. 11. №2. P. 473-485. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9528-3>
57. Ishii R., Canuet L., Aoki Y., Hata M., Iwase M., Ikeda S., Ikeda M. Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity // *Neuropsychobiology*. 2017. V. 75. №4. P. 151-161. <https://doi.org/10.1159/000486870>
58. Hari R., Parkkonen L. The brain timewise: how timing shapes and supports brain function // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015. V. 370. №1668. P. 20140170. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0170>
59. 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>
60. 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.
61. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И. и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара. 2013. 416 с.
62. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886.
63. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.
64. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Нейровизуализация и нейропластичность: инновации в диагностике и лечении // *Бюллетень науки и практики*. 2017. №9(22). С. 51-61.
65. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.
66. Пятин В.Ф., Романчук Н.П. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластичности головного мозга человека // *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии*. Самара. 2017. С. 371-385.
67. 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>
68. 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. Т. 29. №3. С. 461-470.
69. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Циркадианная биофизика и хрономедицина // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18. №5. С. 79-83.
70. 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>

71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. 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.
75. Prince M., Wimo A., Guerchet M., Ali G. C., Wu Y. T., Prina M. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends: Alzheimer's Disease International // Available at: (Accessed February. 2015. V. 17. P. 2016. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>

References:

1. Hampel, H., Toschi, N., Babiloni, C., Baldacci, F., Black, K. L., Bokde, A. L., ... & Colliot, O. (2018). Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S47-S105. DOI: 10.3233/JAD-179932
2. Hampel, H., O'Bryant, S. E., Durrleman, S., Younesi, E., Rojkova, K., Escott-Price, V., ... & Alzheimer Precision Medicine Initiative. (2017). A precision medicine initiative for Alzheimer's disease: the road ahead to biomarker-guided integrative disease modeling. *Climacteric*, 20(2), 107-118. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1287866>
3. Hampel, H. O. B. S., O'Bryant, S. E., Castrillo, J. I., Ritchie, C., Rojkova, K., Broich, K., ... & Escott-Price, V. (2016). Precision medicine-the golden gate for detection, treatment and prevention of Alzheimer's disease. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 3(4), 243. doi: 10.14283/jpad.2016.112
4. Matsuda, H., Asada, T., & Tokumaru, A. M. (Eds.). (2017). Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Tokyo: Springer*. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55133-1>
5. Lista, S., Khachaturian, Z. S., Rujescu, D., Garaci, F., Dubois, B., & Hampel, H. (2016). Application of systems theory in longitudinal studies on the origin and progression of Alzheimer's disease. In *Systems Biology of Alzheimer's Disease*, 49-67. *Humana Press, New York, NY*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2627-5_2
6. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). From Electroencephalography to Positron emission tomography: hybrid and combined methods of management cognitive brain. *Health and Education Millennium*, 19(28). 2-8. (in Russian). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8>
7. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and Biophysical principles of Neuronplasticity. *Health and Education Millennium*, 19(2). 97-101. (in Russian).
8. He, Z., Han, D., Efimova, O., Guijarro, P., Yu, Q., Oleksiak, A., ... & Khaitovich, P. (2017). Comprehensive transcriptome analysis of neocortical layers in humans, chimpanzees and macaques. *Nature neuroscience*, 20(6), 886. <https://doi.org/10.1038/nn.4548>

9. Artemv, N. (2017). Exploring terra incognita of cognitive science: lateralization of gene expression at the frontal pole of the human brain. *Psychology in Russia: State of the art*, 10(3). doi: 10.11621/pir.2017.0316
10. Hu, B., Li, X., Huo, Y., Yu, Y., Zhang, Q., Chen, G., ... & Zhou, J. (2016). Cellular responses to HSV-1 infection are linked to specific types of alterations in the host transcriptome. *Scientific reports*, 6, 28075. <https://doi.org/10.1038/srep28075>
11. Wang, M., Sun, X., Yu, D., Xu, J., Chung, K., & Li, H. (2016). Genomic and transcriptomic analyses of the tangerine pathotype of *Alternaria alternata* in response to oxidative stress. *Scientific reports*, 6, 32437. <https://doi.org/10.1038/srep32437>
12. Artemov, A. V., Mugue, N. S., Rastorguev, S. M., Zhenilo, S., Mazur, A. M., Tsygankova, S. V., ... & Prokhortchouk, E. B. (2017). Genome-wide DNA methylation profiling reveals epigenetic adaptation of stickleback to marine and freshwater conditions. *Molecular biology and evolution*, 34(9), 2203-2213. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx156>
13. Rastorguev, S. M., Nedoluzhko, A. V., Sharko, F. S., Boulygina, E. S., Sokolov, A. S., Gruzdeva, N. M., ... & Prokhortchouk, E. B. (2016). Identification of novel micro RNA genes in freshwater and marine ecotypes of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Molecular ecology resources*, 16(6), 1491-1498. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12545>
14. Shulga, O. A., Nedoluzhko, A. V., Shchennikova, A. V., Gruzdeva, N. M., Shelenkov, A. A., Sharko, F. S., ... & Skryabin, K. G. (2017). Profiling of microRNAs in wild type and early flowering transgenic *Chrysanthemum morifolium* by deep sequencing. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 128(2), 283-301. <https://doi.org/10.1007/s11240-016-1109-z>
15. Baldacci, F., Lista, S., Cavedo, E., Bonuccelli, U., & Hampel, H. (2017). Diagnostic function of the neuroinflammatory biomarker YKL-40 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert review of proteomics*, 14(4), 285-299. <https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1304217>
16. Baldacci, F., Toschi, N., Lista, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Kilimann, I., ... & Lamari, F. (2017). Two-level diagnostic classification using cerebrospinal fluid YKL-40 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 13(9), 993-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.021>
17. Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., ... & Wu, E. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 15(7), 673-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
18. Zetterberg, H., Skillbäck, T., Mattsson, N., Trojanowski, J. Q., Portelius, E., Shaw, L. M., ... & Blennow, K. (2016). Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression. *JAMA neurology*, 73(1), 60-67. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3037>
19. Lista, S., Toschi, N., Baldacci, F., Zetterberg, H., Blennow, K., Kilimann, I., ... & Lamari, F. (2017). Diagnostic accuracy of CSF neurofilament light chain protein in the biomarker-guided classification system for Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*, 108, 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.010>
20. Lista, S., & Hampel, H. (2017). Synaptic degeneration and neurogranin in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(1), 47-57. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1204234>
21. Lista, S., Toschi, N., Baldacci, F., Zetterberg, H., Blennow, K., Kilimann, I., ... & Lamari, F. (2017). Cerebrospinal fluid neurogranin as a biomarker of neurodegenerative diseases: a cross-sectional study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(4), 1327-1334. <https://doi.org/10.3233/JAD-170368>

22. Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82(4), 756-771. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004>
23. Husain, M. (2017). Alzheimer's disease: time to focus on the brain, not just molecules. <https://doi.org/10.1093/brain/aww353>
24. Legato, M. J., Johnson, P. A., & Manson, J. E. (2016). Consideration of sex differences in medicine to improve health care and patient outcomes. *Jama*, 316(18), 1865-1866. doi:10.1001/jama.2016.13995
25. Irvine, K., Laws, K. R., Gale, T. M., & Kondel, T. K. (2012). Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(9), 989-998. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.712676>
26. Lin, K. A., Choudhury, K. R., Rathakrishnan, B. G., Marks, D. M., Petrella, J. R., Doraiswamy, P. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimer's & dementia: translational research & clinical interventions*, 1(2), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.07.001>
27. Hua, X., Hibar, D. P., Lee, S., Toga, A. W., Jack Jr, C. R., Weiner, M. W., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Sex and age differences in atrophic rates: an ADNI study with n=1368 MRI scans. *Neurobiology of aging*, 31(8), 1463-1480. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.033>
28. Mattsson, N., Lönneborg, A., Boccardi, M., Blennow, K., Hansson, O., & for the Roadmap, G. T. F. (2017). Clinical validity of cerebrospinal fluid A β 42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiology of aging*, 52, 196-213. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.034>
29. Altmann, A., Tian, L., Henderson, V. W., Greicius, M. D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. (2014). Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 75(4), 563-573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>
30. Depypere, H., Vierin, A., Weyers, S., & Sieben, A. (2016). Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement therapy. *Maturitas*, 94, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.009>
31. Scacchi, R., Gambina, G., Broggio, E., & Corbo, R. M. (2014). Sex and ESR1 genotype may influence the response to treatment with donepezil and rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 29(6), 610-615. <https://doi.org/10.1002/gps.4043>
32. Hampel, H. O. B. S., O'Bryant, S. E., Castrillo, J. I., Ritchie, C., Rojkova, K., Broich, K., ... & Escott-Price, V. (2016). Precision medicine-the golden gate for detection, treatment and prevention of Alzheimer's disease. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 3(4), 243. <https://dx.doi.org/10.14283%2Fjpad.2016.112>
33. Hampel, H., Toschi, N., Babiloni, C., Baldacci, F., Black, K. L., Bokde, A. L., ... & Colliot, O. (2018). Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S47-S105. DOI: 10.3233/JAD-179932
34. Parnetti, L., Eusebi, P., & Lleó, A. (2016). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Target Engagement and Efficacy in Clinical Trials for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *In The Right Therapy for Neurological Disorders (Vol. 39, pp. 117-123)*. Karger Publishers. <https://doi.org/10.1159/000445452>

35. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 5(6), 112-128. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16> (in Russian).
36. Volobuev, A., Pyatin, V., Romanchuk, N., Bulgakova, S., & Davydkin, I. (2018). Cognitive dysfunction in the overexcitation of brain structures. *Vrach (The Doctor)*, 29(9), 17-20. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
37. Volobuev, A., Romanchuk, P., Romanchuk, N., Davydkin, I., & Bulgakova, S. (2019). Memory impairment in Alzheimer's disease. *Vrach (The Doctor)*, 30(6), 10-13. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02>
38. Romanchuk, N. P., Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. Produkt dieticheskogo, profilakticheskogo i funktsional'nogo pitaniya pri khronicheskoi ishemii golovnogo mozga. Patent RF na izobretenie № 2489038. (in Russian).
39. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticnost': sovremennye metody upravleniya. *Health and Education Millennium*, 18(9), 92-94. (in Russian).
40. Berger, H. (1930). Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie*. <https://psycnet.apa.org/record/1931-01357-001>
41. Berger, H. (1938). Das Elektroenkephalogramm des Menschen. In *Halle an der Saale, 6. Malbork, Poland: Buchdruckerei des Waisenhauses; (Nova Acta Leopoldina)*.
42. Rossini, P. M., & Dal Forno, G. (2004). Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 15(1), 263-306. [https://doi.org/10.1016/S1047-9651\(03\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S1047-9651(03)00124-4)
43. Celesia, G. G., Kaufman, D., & Cone, S. (1987). Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 68(3), 161-171. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90023-2)
44. Rossini, P. M. (2009). Implications of Brain Plasticity to Brain-Machine Interfaces Operation: A Potential Paradox? *International Review of Neurobiology*, 86, 81-90. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)86006-6](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)86006-6)
45. Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Progress in neurobiology*, 83(6), 375-400. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.07.010>
46. Olichney, J. M., Morris, S. K., Ochoa, C., Salmon, D. P., Thal, L. J., Kutas, M., & Iragui, V. J. (2002). Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(4), 377-384. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.4.377>
47. Olichney, J. M., Iragui, V. J., Salmon, D. P., Riggins, B. R., Morris, S. K., & Kutas, M. (2006). Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 117(6), 1319-1330. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.022>
48. Polich, J., & Corey-Bloom, J. (2005). Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Current Alzheimer Research*, 2(5), 515-525. <https://doi.org/10.2174/156720505774932214>
49. Lizio, R., Vecchio, F., Frisoni, G. B., Ferri, R., Rodriguez, G., & Babiloni, C. (2011). Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's disease*, 2011. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/927573>
50. Trammell, J. P., MacRae, P. G., Davis, G., Bergstedt, D., & Anderson, A. E. (2017). The relationship of cognitive performance and the theta-alpha power ratio is age-dependent: An eeg

study of short term memory and reasoning during task and resting-state in healthy young and old adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 364. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00364>

51. Zenkov, L. R. (2012). Klinicheskaya elektroentsefalografiya (s elementami epileptologii). Moscow. (in Russian).

52. Zhirmunskaya, E. A., & Losev, V. S. (1984). Sistemy opisaniya i klassifikatsiya elektroentsefalogramm cheloveka. Moscow. (in Russian).

53. Wang, J., Fang, Y., Wang, X., Yang, H., Yu, X., & Wang, H. (2017). Enhanced gamma activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 243. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00243>

54. Tsolaki, A., Kazis, D., Kompatsiaris, I., Kosmidou, V., & Tsolaki, M. (2014). Electroencephalogram and Alzheimer's disease: clinical and research approaches. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/349249>

55. Marceglia, S., Mrakic-Spota, S., Rosa, M., Ferrucci, R., Mameli, F., Vergari, M., ... & Barbieri, S. (2016). Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 10, 134. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00134>

56. Vecchio, F., Miraglia, F., Piludu, F., Granata, G., Romanello, R., Caulo, M., ... & Rossini, P. M. (2017). "Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data. *Brain imaging and behavior*, 11(2), 473-485. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9528-3>

57. Ishii, R., Canuet, L., Aoki, Y., Hata, M., Iwase, M., Ikeda, S., ... & Ikeda, M. (2017). Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity. *Neuropsychobiology*, 75(4), 151-161. <https://doi.org/10.1159/000486870>

58. Hari, R., & Parkkonen, L. (2015). The brain timewise: how timing shapes and supports brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1668), 20140170. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0170>

59. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>

60. 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).

61. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., & Sirotko, I. I. (2013). Aktivnoe dolgoletie: biofizika genoma, nutrigenomika, nutrigenetika, revitalizatsiya. 416. (in Russian).

62. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Sposob otsenki vozrastnykh izmenenii serdechno-sosudistoi sistemy. Patent RF na izobretenie 2485886.

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

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

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

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

67. Volobuev, A., Davydkin, I., Pyatin, V., & Romanchuk, N. (2018). The problem of data starvation in the peri- and postperinatal period. *Vrach (The Doctor)*, 29(8). 35-36. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
68. 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).
69. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2016). Circadian Biophysics and Chronomedicine. *Health and Education Millennium*, 18(5). 79-83. (in Russian).
70. 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03>
71. 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08>
72. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2019). Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Bulletin of Science and Practice*, 5(4), 76-102. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>
73. 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>
74. Volobuev, A. N., & Petrov, E. S. (2012). Some new principles of selection of medical products at the combined medicinal therapy of a primary arterial hypertension. *Health & education millennium*, 14(1). 49-51. (in Russian).
75. Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends: Alzheimer's Disease International. Available at: (Accessed February, 17, 2016). <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>

Работа поступила
в редакцию 09.10.2019 г.

Принята к публикации
14.10.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Булгакова С. В., Романчук П. И., Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект: долгосрочная персонализированная 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>

Cite as (APA):

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).