

ВОЗРАСТ И МИКРОБИОТА: ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ДИЕТИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ И СОСУДИСТАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, НОВАЯ УПРАВЛЯЕМАЯ ЗДОРОВАЯ БИОМИКРОБИОТА

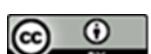
©Романчук П. И., ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-код: 2546-9211, акад. РАМТН,
Гериатрический Центр, г. Самара, Россия, Romanchukpi@yandex.ru

AGE AND MICROBIOTA: EPIGENETIC AND DIETARY PROTECTION, ENDOTHELIAL AND VASCULAR REHABILITATION, THE NEW OPERATED HEALTHY BIOMICROBIOTA

©Romanchuk P., ORCID: 0000-0002-0603-1014, SPIN-code: 2546-9211, Academician RAMTN,
Geriatric Center, Samara, Russia, Romanchukpi@yandex.ru

Аннотация. Исследованы основные современные инструменты и методики эпигенетической, диетической и биомикробиотической защиты здорового старения. Искусственный интеллект, нейросети «мозг–микробиота» позволяют управлять взаимодействием генетических и эпигенетических программ старения и здорового долголетия. Новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» — это долговременная медицинская программа пациента, которая позволяет комбинированному применению питательной эпигенетики и фармэпигенетики, а главное проведению профилактики полипрагмазии. Мультимодальные инструменты, биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения создают биомаркеры для управления структурой здоровой биомикробиоты и функционального питания, в зависимости от достижимых целевых показателей. Функциональный продукт питания с помощью биомаркеров и технологий искусственного интеллекта является целевой питательной средой как для организма в целом, так и для биомикробиоты в частности. Хрономедицинские технологии — это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК, и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения. Эпигенетические механизмы (метилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК) взаимосвязаны и образуют «эпигенетическую сеть». Факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов, некоторые из них оказывают защитное действие, а другие — вредное. Генетические и эпигенетические факторы обеспечивающие долголетие и сверхдолголетие, требуют от человека разумного нового взаимодействия с природой и обществом, и ответственности за будущие здоровые поколения.

Abstract. The main modern tools and techniques of epigenetic, dietary and biomicrobiotic protection of healthy ageing have been studied. Artificial intelligence, brain-microbiota neural networks allow to control interaction of genetic and epigenetic programs of ageing and healthy longevity. The new managed healthy biomicrobiota and personalized functional and balanced nutrition of 'brain and microbiota' is a long-term medical program of the patient, which allows the combined application of nutritional epigenetics and pharmacogenetics, and the main thing to carry



out prevention of polypragmasia. Multimodal tools, biohyping, neural and brain chips, next-generation (new) sequencing technologies create biomarkers to manage the structure of healthy biomicrobiota and functional nutrition, depending on the targets achieved. A functional food product using biomarkers and artificial intelligence technologies is a target breeding ground for both the body in general and biomicrobiota in particular. Chronomedical technologies are mathematical models and artificial intelligence that predict human biological age using DNA methylation data, histone modifications, nucleosome remodeling, and microRNA, and are the most accurate biomarkers of the aging process. Epigenetic mechanisms (DNA methylation, histone modifications, ncRNAs) are interconnected and form an 'epigenetic network'. Lifestyle factors and environmental exposures leave epigenetic marks on our DNA that impact gene expression; some have protective effects while others are harmful. Genetic and epigenetic factors that ensure longevity and super-longevity require a reasonable new human interaction with nature and society, and responsibility for future healthy generations.

Ключевые слова: новая эпигенетика, новая управляемая здоровая биомикробиота, возрастные заболевания, воспаление, биомаркеры, эпигенетические часы, эпигенетическая и диетическая защита, долголетие.

Keywords: new epigenetics, new manageable healthy biomicrobiota, age-related diseases, inflammaging, biomarkers, epigenetic clocks, epigenetic and dietary protection, longevity.

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

В настоящем исследовании были рассмотрены следующие эпигенетические, микробиотические и диетические проблемы:

Геронтологические и гериатрические мультимодальные методики и инструменты защитного сопровождения долголетия *Homo Sapiens*.

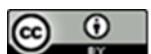
Искусственный интеллект и нейросети «мозг-микробиота» являются ли инструментом эпигенетического регулирования функционального макробиотического питания «мозга-тела (организма)-микробиоты».

Современная эпигенетическая, микробиотическая и диетическая защита *Homo sapiens* и мозг *Homo sapiens*, с помощью создания (культтивирования) новой персонифицированной здоровой биомикробиоты.

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

Эпигенетика предполагает более широкое представление о развитии организма и функционировании генома и рассматривает гены и окружающую среду комплексно, как две неразрывно функционирующие системы, и объясняет такие биологические явления, как пластичность развития и образование множества фенотипов на основе одного генотипа.

Эпигенетические механизмы задействованы от внутриутробного развития ребенка до старения в более позднем возрасте. Функциональные продукты питания и их целевые пищевые компоненты могут вызывать защитные эпигенетические модификации на протяжении всей жизни, причем питание на ранних этапах жизни особенно важно. Помимо генетики, общее состояние здоровья индивидуума можно рассматривать как интеграцию



многих экологических сигналов, начинающихся в период беременности и действующих на протяжении жизнедеятельности через эпигенетические модификации.

Микро- и макронутриенты функциональных продуктов питания в сочетании с фруктами и овощами могут оказывать сходное воздействие на ДНК с эпигенетическими препаратами. Более глубокое понимание эпигенетических эффектов и сигнальных путей, активируемых функциональными пищевыми компонентами, оказывает потенциальную пользу питательных веществ, для нашего здоровья и снижения восприимчивости к возраст-ассоциированным заболеваниям. Питательная (функционально-сбалансированная) эпигенетика может сочетаться с лекарственными средствами для синергического воздействия в целях лечения или профилактики и быть адаптирована для беременных женщин с целью снижения бремени хронических заболеваний у потомства посредством «эпигенетически здоровой» диеты. Как в развитых, так и в развивающихся странах оптимизация рациона питания матерей является сложной проблемой общественного здравоохранения. Будущая работа в области питания и эпигенетики может принести значительную пользу общественному здравоохранению, а персонализированное питание может стать частью медицинской программы пациента.

Модификации метаболической экспрессии генов включают краткосрочное метилирование гистонов, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и более долгосрочный сайленсинг ДНК как результат метилирования ДНК.

Современная эпигенетическая защита мозга *Homo sapiens* позволяет с помощью генетических и эпигенетических программ старения управлять здоровым долголетием, посредством мультимодальных инструментов:

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

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

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

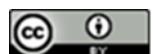
-профилактики полипрагмазии через комбинированное применение питательной эпигенетики и фармэпигенетики;

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

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

-new EPIGENETICS *Homo sapiens* и мозг *Homo sapiens* [1, 19].

Количество видов бактерий пищеварительного тракта человека достигает от 10 тыс штаммов — до 50 тыс. Количественное содержание этих бактерий находится в пределах сотен триллионов, а с вирусами — превышает квадриллион. Количество генов в хромосомах человека достигает 25000; микрогеном включает до 5–10 млн генов. Восстановление (замена) всех эукариотических клеток у человека требует не менее 20–25 лет, за это время все симбиотические микроорганизмы меняются не менее пяти-шести раз, что свидетельствует о высокой адаптационной способности человеческого надорганизма. Более 80% энергии человека синтезируется в митохондриях, 20% энергетического обеспечения человека приходится на микроорганизмы кишечника. Установлено, что 90% энергии для клеток пищеварительного тракта производится кишечными бактериями. Именно микроорганизмы являются ключевым звеном, стартерами возникновения, а затем эволюции и разнообразия биологической жизни, включая человека, на нашей планете. Молекулярными, клеточными и средовыми основами



здоровья и долголетия являются метагеном и эпигеном человека и полноценность их реализации в конкретных условиях его жизнедеятельности [34, 44-46].

Нейродегенеративные и возраст — ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостазиса, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты.

С возрастом эффективность работы системы активные радикалы/антиоксидантная защита снижается, что приводит к нарушению работы дыхательной цепи переноса электронов и уменьшению образования АТФ. Увеличение образования активных радикалов кислорода и липидов в митохондриях сопровождается повреждением функций последних и приводит к преждевременной гибели клеточных структур и клеток. Долголетию способствует повышенная активность ряда белков, связанных с антиоксидантной защитой (Mn-SOD; Cu/Zn, SOD; митохондриальная каталаза). Активные радикалы усиливают пролиферативные процессы и выживаемость клеток в ответ на физиологические стрессы и сигналы, активируя компенсаторные гомеостатические ответы [35, 38, 42, 48, 52].

В результате пищеварительной деятельности кишечной микробиоты образуется огромное количество разнообразных низкомолекулярных соединений, в том числе и обладающих нейро-гормональной активностью [36, 38, 49, 52, 53].

Понимание механизмов функционирования генома, эпигенома, их взаимоотношений с факторами среды повышает точность диагностики заболеваний, позволяет разрабатывать персонифицированные диеты и выявлять среди известных или вновь созданных лекарственных средств те, которые имеют эпигеномную направленность [50, 62].

Основное внимание для реализации этого подхода уделяется созданию персонифицированных пищевых рационов для родителей (прежде всего женщин в детородном возрасте) и детей во все периоды их жизни после рождения, а также сохранению и восстановлению кишечной микробной экологии будущих матерей, беременных и кормящих женщин. Большое значение имеет поддержание на нужном уровне всех этапов становления и сукцессии микробиоты кишечника будущего человека. Более широкое применение для оптимизации пищевых рационов населения находят функциональные продукты питания, позволяющие целенаправленно конструировать пищевые рационы с учетом этнической принадлежности потребителей, их возраста, профессии, экологических и географических особенностей регионов их проживания [55, 61].

Такие продукты, предназначены для систематического (регулярного) употребления в составе обычных пищевых рационов всеми группами здорового населения, сохраняющие и улучшающие состояние их здоровья и снижающие риск алиментарных заболеваний, благодаря наличию в составе подобных продуктов функциональных нутриентов, способных оказывать благоприятный эффект на физиологические функции, метаболические и/или поведенческие реакции организма человека [55, 61].

В категорию функциональных продуктов относят продукты, естественно содержащие требуемые количества функционального ингредиента или группы их; натуральные продукты, дополнительно обогащенные каким-либо функциональным ингредиентом или группой их; натуральные продукты, из которых удален компонент, препятствующий проявлению физиологической активности присутствующих в них функциональных ингредиентов; натуральные продукты, в которых исходные потенциальные функциональные ингредиенты модифицированы таким образом, что они начинают проявлять свою биологически активную физиологическую



активность или эта активность усиливается; натуральные пищевые продукты, в которых в результате тех или иных модификаций биоусвояемость входящих в них функциональных ингредиентов увеличивается; натуральные или искусственные продукты, которые в результате применения комбинации вышеуказанных технологических приемов, приобретают способность сохранять и улучшать физическое и психическое здоровье человека и/или снижать риск возникновения заболеваний [37, 54, 60].

Кишечная микробиота играет жизненно важную роль в различных аспектах здоровья человека. Многочисленные исследования связали изменения в микробиоте кишечника с развитием различных заболеваний. Среди огромного бактериального сообщества кишечника бифидобактерии- это род, который доминирует в кишечнике здоровых грудных детей, тогда как в зрелом возрасте уровни ниже, но относительно стабильны. Наличие различных видов бифидобактерий изменяется с возрастом, от детства до глубокой старости (Рисунок 1). *Bifidobacterium longum*, *B. breve* и *B. bifidum* как правило, доминируют у новорожденных, тогда как *B. catenulatum*, *B. adolescentis* и, а также *B. longum* они более распространены у взрослых [39].

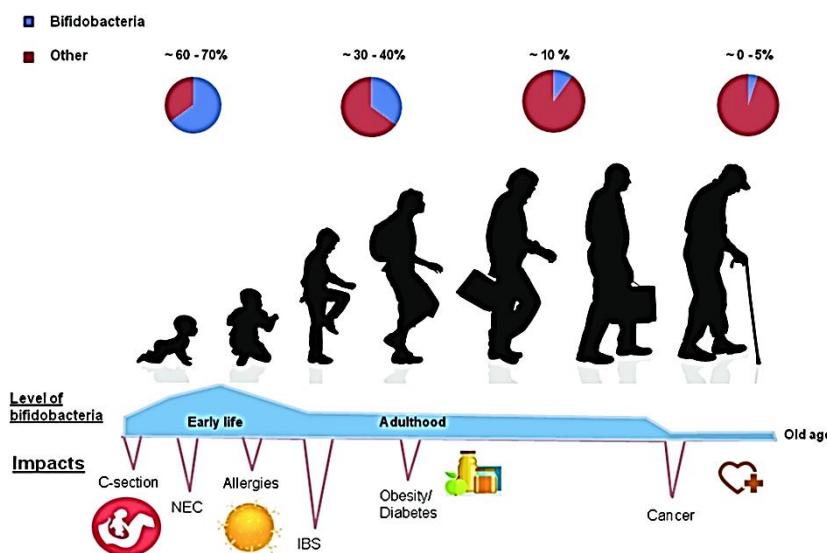


Рисунок 1. При рождении уровень бифидобактерий находится на самом высоком уровне. В случаях естественного деторождения это число наиболее велико при рождении [39]

Убедительные доказательства указывают на наличие окна возможностей в ранней жизни, во время которого изменения в кишечной микробной колонизации могут привести к иммунной дисрегуляции, которая предрасполагает восприимчивых хозяев к заболеванию. Хотя экологические закономерности микробной сукцессии в первый год жизни были частично определены в конкретных человеческих группах, таксономические и функциональные особенности, а также пороги разнообразия, характеризующие эти микробные изменения, по большей части неизвестны. Установлены, наиболее важные связи между временной мозаикой микробной колонизации кишечника и зависящими от возраста иммунными функциями, которые зависят от них. Взаимодействие между сложной экосистемой и иммунной системой хозяина ведет к пониманию важности темпорально структурированных структур разнообразия, ключевых групп и межцарственных микробных взаимодействий для экосистемных функций имеет большой потенциал для разработки биологически обоснованных мероприятий, направленных на поддержание и/или улучшение развития иммунной системы и предупреждение заболеваний.

В конечном счете, выявление критических событий и факторов, влияющих на устойчивость и функционирование микробиома, позволит разработать эффективные мероприятия, направленные на поддержание и/или улучшение развития иммунной системы и профилактику заболеваний. Выполнен огромный объем работы, чтобы понять зависимость иммунной системы от микробиома кишечника ребенка, многое еще предстоит выяснить о конкретных механизмах, ответственных за эту подготовку (Рисунок 2). Улучшение нашего понимания будет происходить в результате продолжения междисциплинарных совместных усилий иммунологов, микробиологов, клиницистов, биоинформатиков и экологов [25].

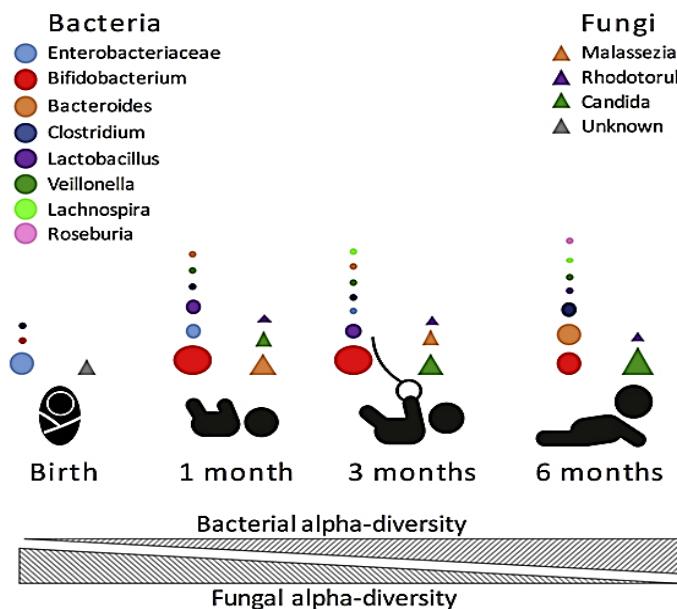


Рисунок 2. Наиболее распространены бактериальные (круги) и грибковые (треугольники) таксоны в течение первых 6 месяцев жизни человека. Размер круга пропорционален относительному обилию бактериальных таксонов [25]

Кишечная микробиота — это динамичная система, которая ежедневно перестраивается в соответствии с пищевым рационом.

Микробиота младенцев и взрослых имеет важное значение для физиологических метаболических процессов (пищеварения) и должна быть способна снабжать хозяина метаболическими предшественниками, биологически активными молекулами, которые не присутствуют в основном в рационе и не производятся самим хозяином (Рисунок 3). Поглощение питательных веществ происходит на уровне кишечного барьера, обширной поверхности эпителия около 400 м^2 поддерживается за счет плотного соединения между ячейками. Здоровая микробиота кишечника может модулировать метаболизм хозяина эпигенетической регуляцией. Следовательно, измененный состав микробиоты будет подавать аберрантный сигнал клеткам-хозяевам, что приведет к нарушению обмена веществ [20]. В настоящее время, мало что известно об отдаленном влиянии этих бактерий на эукариотическую эпигенетическую регуляцию. В последнее время дифференциальное метилирование ДНК и ковалентная модификация гистонов, регулирующих транскрипцию генов, были связаны с питанием. Было показано, что как недостаточное, так и избыточное питание во время беременности и/или лактации индуцируют устойчивые модификации потомства через программирования генетического наследования. Связь между микробиотой и эпигенетическими модификациями должна быть дополнительно исследована. Эпигенетика проявляет унаследованные характеристики (так называемое «эпигенетическое программирование»), именно клеточное микроокружение (бактериальные поверхностные

антигены и секретируемые белки, низкомолекулярные соединения из бактерий и биологически активные молекулы, поступающие через диету и обрабатываемые кишечной микробиотой) остается неизменным от одного поколения к другому [20].

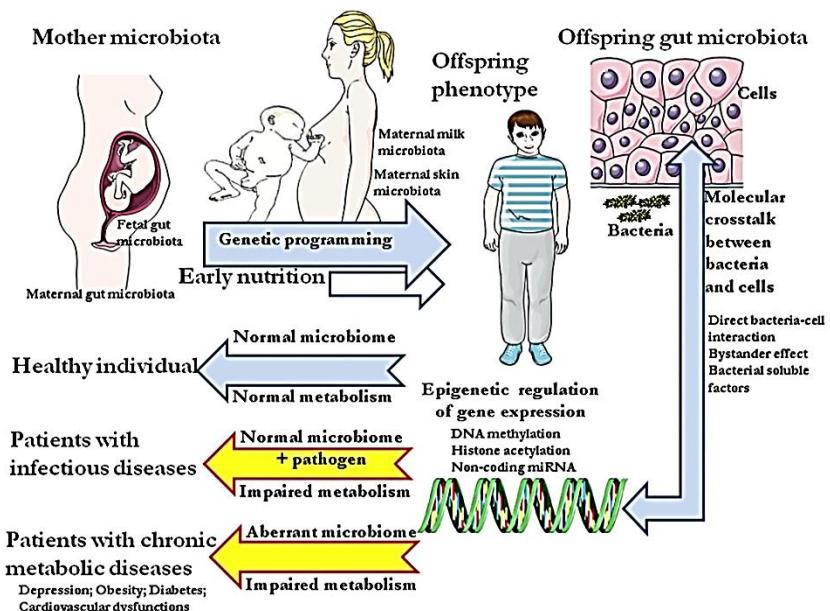


Рисунок 3. Схематическое представление о колонизации кишечника симбионтными бактериями начиная с эмбриональной среды в утробе матери вплоть до раннего периода жизни и от младенцев до взрослых особей [20]

«Микробиологическая память» будет доставлять прямые и случайные сигналы в целевую ячейку (левая панель) (Рисунок 4). После поверхностного взаимодействия клеток (например, растворимое бактериальное соединение, взаимодействующее с рецепторным комплексом клеточной поверхности) внутриклеточные пути активации сигнала будут модулироваться (например, фосфорилирование цитоплазматических белков киназами, ядерная транслокация факторов транскрипции), тем самым влияя на баланс между активацией и генетическим блокированием транскрипции метилированием ДНК и нкРНК. Нуклеосомы состоят из гистонов и двухцепочечной ДНК. Когда динуклеотиды CpG неэтилируются в области промотора гена, РНК-полимераза (РНКпол) может связывать и активировать транскрипцию (справа). Метилирование CpG-динуклеотидов (красные символы) метилтрансферазами ДНК рекрутирует гистондиацетилазу (HDAC) / гистоновый комплекс метилтрансферазы (HMT), который в свою очередь удалит ацетильные группы из гистонов и метилирует специфические остатки, общий эффект которых заключается в подавлении транскрипции. Показана также транскрипционная и/или трансляционная интерференция некодирующей РНК (нкРНК) [20].

Исследовано [20], что передача биологической информации от одного поколения к другому основана на ДНК, то наиболее наследуемые фенотипические признаки, такие как хронические метаболические заболевания, не связаны с генетической вариабельностью последовательностей ДНК. Негенетическая наследуемость может иметь несколько причин, включая эпигенетический, родительский эффект, адаптивное социальное обучение и влияние экологической среды. Различие этих причин имеет решающее значение для разрешения основных фенотипических загадок.

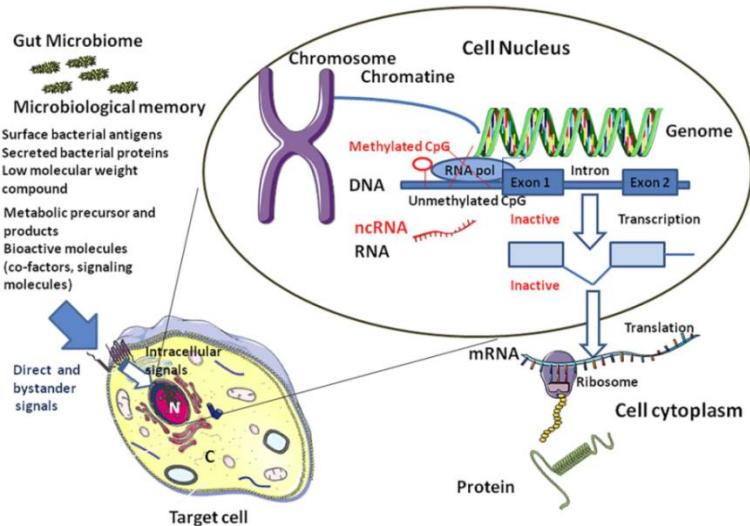


Рисунок 4. Связь между микробиотой и эпигенетическими модификациями [20]

Убедительные доказательства указывают на то, что изменения в экспрессии ДНК через различные эпигенетические механизмы, могут быть связаны, со сходством между родителями и потомством с точки зрения чувствительности к метаболическим заболеваниям. Среди негенетических наследуемых признаков функциональное питание объясняет долгосрочное программирование экспрессии генов, ответственных за метаболические заболевания во взрослом возрасте. Питание может формировать неадекватную микробиоту кишечника (дисбиоз), вызывая эпигенетическое дерегулирование транскрипции, которое может наблюдаться при хронических заболеваниях обмена веществ. Дисбиоз может быть основной причиной наследуемых эпигенетических паттернов, обнаруженных в связи с метаболическими заболеваниями. Последние достижения в области микробиома кишечника, подтверждают гипотезу о том, что микробиота кишечника может способствовать молекулярному перекрестному столкновению между бактериями и окружающими клетками-хозяевами, которое контролирует патологическую эпигенетическую сигнатуру.

Микробиологическая память — это основной регулятор эпигенетических сигнатур, тем самым указывая, что различные причины негенетической наследуемости могут взаимодействовать в сложных путях для получения наследования (Рисунок 5, 6).

Последствия дисрегуляции иммунного ответа



Рисунок 5. Последствия дисрегуляции иммунного ответа

Важнейшие факторы, оказывающие влияние на иммунную систему



Рисунок 6. Основные факторы, оказывающие влияние на иммунную систему

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

Микробиологическая память будет оставаться стабильной, когда рацион питания и микробиота остаются почти неизменными. Согласно этой модели, в настоящее время известно как эпигенетическое программирование, вероятно, является не более чем негенетической наследуемой сигнатурой, возникающей в результате молекулярного скрещивания между прокариотами кишечника (метаболитом микробиоты) и эукариотическими клетками. Эта перекрестная помеха вызвала бы непрерывную перестройку клеточных генов через активацию сигнальных путей в клетках-хозяевах, тем самым контролируя эпигенетическую сигнатуру. Эпигенетика может быть исследована более или менее простым способом, изучая сигнатуру заболеваний, влияние микробиологической памяти гораздо труднее расшифровать из-за вовлечения многих переменных. Исследования очень необходимы для того, чтобы различать, что является причинным и что является совместным явлением в триаде «диете-микробиоте-эпигенетике» [20].

Оба хозяина клетки и микробы взаимодействуют друг с другом через множество молекул и механизмов (Рисунок 7), которые зависят от способности обоих типов ячеек адаптироваться к (1) данной среде, то есть кишечнику хозяина; (2) а при лечении, т.е. специальному рационе питания; или (3) при воспалении кишечника. Эти механизмы являются гибкими (4), (5), поскольку бактерии, особенно патобиоты, используют свой спящий арсенал вирулентности в зависимости от патофизиологического статуса хозяина [21].

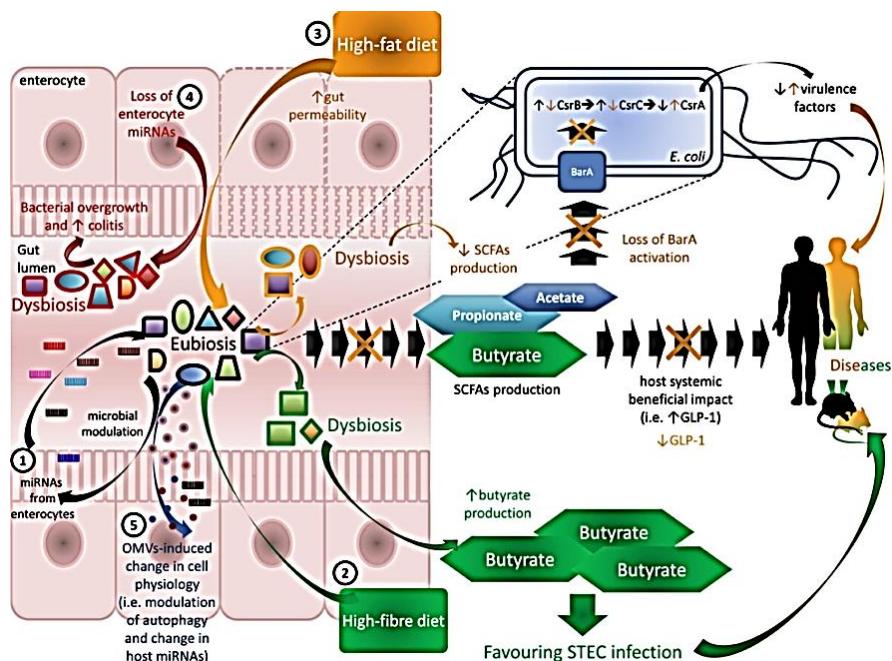


Рисунок 7. Основные особенности молекулярного диалога между хозяином и кишечником для индукции заболеваний и инфекций [21]

В исследовании [14], установлена сильная связь между микробиотой кишечника и многими заболеваниями человека, и понимание динамических перекрестных связей взаимодействия хозяина и микробы в кишечнике стало необходимым для обнаружения, профилактики или терапии заболеваний. Диета, питательные вещества, фармакологические факторы и многие другие стимулы играют доминирующую роль в модуляции микробных композиций кишечника. Факторы, связанные с эпителием, включая врожденные иммунные сенсоры, антимикробные пептиды, слизистый барьер, секреторные IgAs, эпителиальные микроворсинки, эпителиальные плотные соединения, метаболизм эпителия, кислородный барьер и даже микроРНК участвуют в формировании микробиоты. Указанные факторы, клеточного кишечного эпителия селективно «выбирают» микробы и влияют на микробный состав. Полученные результаты, предоставляют возможность для более эффективного контроля многих заболеваний и прогнозирования клинического успеха трансплантации фекальной микробиоты [14].

Важным фактором является понимание того, что соизмеримые микроорганизмы, которые составляют человеческую микробиоту, являются не просто пассажирами в хозяине, но могут фактически управлять определенными функциями [40]. Микробиота и ее микробиома, как установлено, имеют не только ассоциацию, но и ключевую модулирующую роль. Благодаря лучшему пониманию механизмов и вклада микробиоты в эти заболевания, будут разработаны новые терапевтические средства и стратегии для модулирования микробиоты для лечения или профилактики заболеваний. Кроме того, в некоторых случаях это может быть возможность использования микробиомы для выявления заболеваний, связанных с кишечником, до проведения обычной диагностики. В будущем будет проводится стратификация пациентов более точно для более эффективного лечения (Рисунок 8). Заболевания печени и микробиота кишечника. Печень получает 70% своего кровоснабжения из кишечника через портальную вену, таким образом, она постоянно подвергается воздействию кишечных факторов, включая бактериальные компоненты. В настоящее время установлено, что микробиота кишечника и хронические заболевания печени тесно связаны между собой. Дисбиоз кишечника, целостность кишечного барьера и механизмы иммунного

ответа печени на гуморальные факторы, полученные из кишечника, свидетельствуют о потенциальной актуальности разработки новых методов лечения хронических заболеваний печени [40].

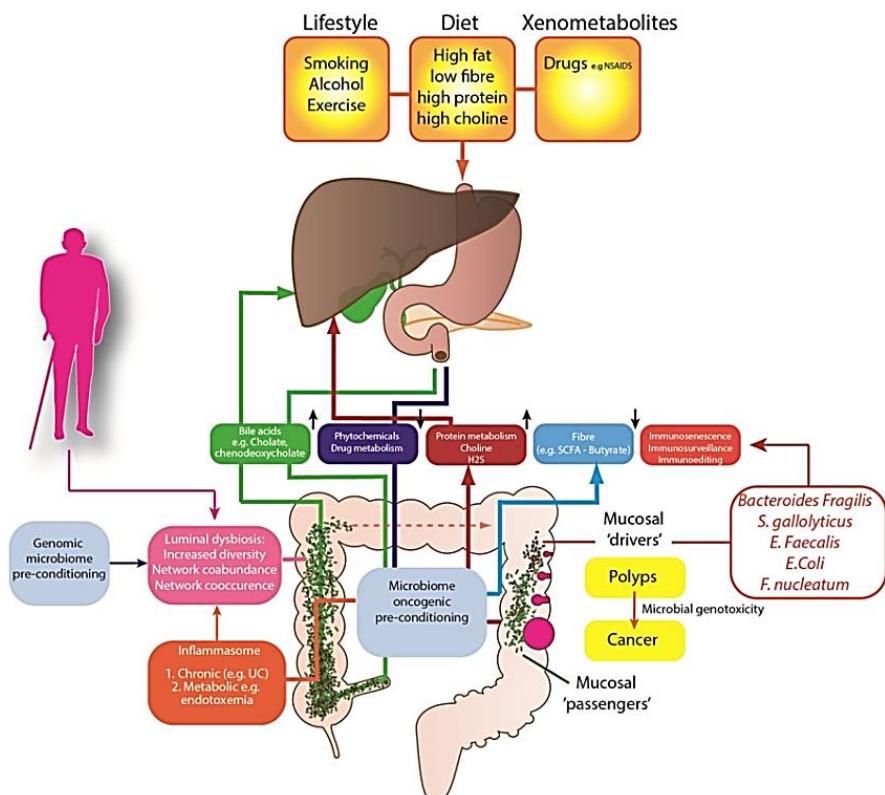


Рисунок 8. Роль кишечной микробиоты в этиологии рака толстой кишки [40]

Научные данные, касающиеся микробиоты кишечника, позволяют объяснить связь между питательными веществами и чертами человека. Микробиота кишечника не только непосредственно взаимодействует с соматическими клетками своего хозяина, влияя на особенности человека, как в случае тренировки иммунологических сетей, но и вырабатывает различные химические вещества, которые могут непосредственно модифицировать биохимические пути человека (Рисунок 9, 10).

Состав нормальной микрофлоры кишечника взрослого человека:

- ▶ **анаэробные бактерии** (бифидобактерии и бактероиды) – 90-95% от общего количества микробов;
 - ▶ **аэробная микрофлора** (кишечные палочки, лактобациллы, стрептококки) - 1-4%;
 - ▶ **остаточная микрофлора** (стафилококки, клостридии, протеи, дрожжи) - (0,01-0,001%).
- Лактобациллы Бифидобактерии

Стрептококки Кишечные палочки

Дрожжи Клостридии

Стафилококки

Рисунок 9. Состав нормальной микрофлоры кишечника взрослого человека [40]

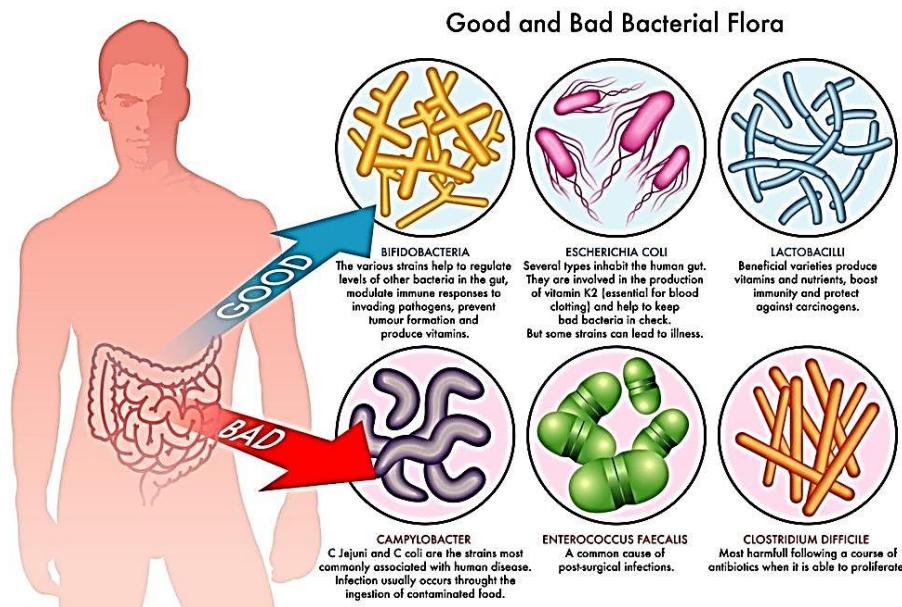


Рисунок 10. Нормальная и патологическая флора кишечника [26]

Состав микробиоты кишечника колеблется в зависимости от поглощения питательных веществ его хозяином, и состав микробиоты кишечника влияет на различные человеческие черты так же сильно, как и наши гены (Рисунок 11). Поэтому вполне разумно предположить, что воздействие питательных веществ на человеческие черты будет представлять собой комбинированные результаты как микробиоты кишечника, модифицированной поглощением питательных веществ, так и самих питательных веществ. Исследовано, что микробиота кишечника является недостающим звеном между питательными веществами и модификациями человеческих черт [22].

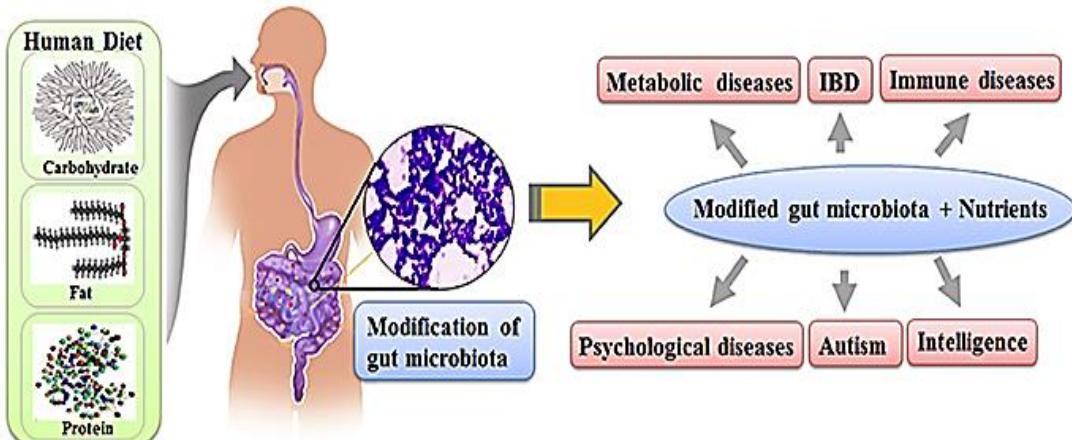


Рисунок 11. Принципиальная схема о том, как питательные вещества влияют на человеческие черты через кишечную микробиоту [22]

Влияние микробиоты кишечника на фенотипы человека стало бурно развивающейся областью исследований и представляет собой новую парадигму возможностей для применения в медицине и пищевой промышленности [22].

Многочисленные современные исследования, установили следующие функции кишечной микробиоты [1, 3, 9, 52-56, 58-62]:

1. Защитная функция (колонизационная резистентность) заключается в предотвращении колонизации желудочно-кишечного тракта условно-патогенными и

патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ — бактерицинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

2. Пищеварительная функция реализуется за счет, как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактериоиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот.

3. Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энteroциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов.

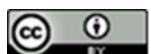
4. Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и ЦНС.

5. Иммунная функция. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой иммунный орган человека. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие.

6. Генетическая функция. Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Известно также, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма.

7. «Суперорганизменная». Кишечная микрофлора — сложнейший «суперорганизм», не уступающий любому другому жизненно важному органу.

Технология производства функциональных продуктов питания. Функционально - макробиотические продукты из мытого, цельного зерна (пшеницы, риса, гречки, овса, ржи, кукурузы, сои, проса, пшена), термообработанного с использованием технологии взрыва (паром), и содержат натуральные не подвергнутые термической обработке растительные добавки: расторопши, льна, амаранта, топинамбура, тыквы, шиповника, кедра, ламинарии, стевии, спирулина, виноградной косточки. Инновационность цикла приготовления готового лечебного продукта питания заключается в использовании современных нанотехнологий с применением импульсного теплового воздействия длительностью 10 сек. Импульс обеспечивает разрыхление зернового продукта изнутри клетки 7-10 сек и измельчение



пектиновых связей в растительном сырье, тем самым улучшается биологическая доступность растительной клетки [55].

В исследовании [50, 56, 59, 60], под наблюдением находились 41 пациент с различной патологией желудочно-кишечного тракта: хроническим панкреатитом — 14, эрозивным гастритом — 7, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — 5, хроническим гастродуоденитом — 3, постхолецистэктомическим синдромом — 6, синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров — 4, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки — 2. Средний возраст больных составил $57,1 \pm 1,3$ года. У большинства пациентов имело место сочетание 2-х или 3-х гастроэнтерологических заболеваний. Стеатогепатоз имел место у 5, стеатогепатит — у 3, гипомоторная дискинезия толстой кишки — у 7 пациентов.

Больные были разделены на 2 группы: 31 пациент составил основную группу, 10 — контрольную. Пациенты основной группы получали ФПП «Самарский здоровяк» с фитокомпонентами, по 60 г 2 раза в день (утром и вечером). 31 пациент получал питание «Самарский здоровяк» с фитокомпонентами на фоне комплексной медикаментозной и физиобальнеотерапии. Контрольная группа (10 пациентов) принимали ФПП «Самарский здоровяк» без какой-либо терапии.

При поступлении в реабилитационный комплекс больные предъявляли жалобы на боли в эпигастрии (46,3%) и в правом подреберье (26,8%), изжогу (44%), дискомфорт в эпигастрии (32%) и в правом подреберье (20%), вздутие и урчание живота (39%), горечь во рту (19,5%), отрыжку (54%), тошноту (10%), запоры (56%), диарею (12,2%).

При оценке синдрома цитолиза учитывали уровни АЛТ и АСТ в крови. Синдром холестаза оценивали по уровню билирубина, щелочной фосфотазы и ГГТП в крови, липидный обмен — по уровню холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов.

Исследование биоценоза кишечника у 41 больного выявило нарушение нормального состава микрофлоры толстой кишки до лечения (у 85,3% пациентов).

У обследованных больных выявлены общие закономерности в характеристике эубиотического состояния толстой кишки: изменено общее количество микроорганизмов с одновременным снижением содержания бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки; отмечены качественные изменения микрофлоры толстой кишки; выявлен высокий процент высевания условно-патогенных энтеробактерий: гемолитических и лактозонегативных штаммов кишечных палочек, клостридий, грибов рода Кандида.

У 95,0% находившихся под наблюдением больных установлено положительное восстановление биоценоза кишечника (Рисунок 12) [50].

Получены однозначные доказательства роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертонии, а также аллергических, аутоиммунных и многих других заболеваний. В последнее время активно обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени. Показано, что длительно существующий дисбиоз кишечника, в особенности синдром избыточного бактериального роста, приводит к развитию неалкогольного стеатоза и стеатогепатита, внутривеночного интрапеченочного холестаза, а также функциональных нарушений внепеченочных желчных путей [50, 54].

Разработан и внедрен [2] комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.





Рисунок 12. Функции нормальной микрофлоры [2]

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

Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, безусловно, являются правомерными аспектами биогеронтологических исследований, особенно с точки зрения медицинской экономики. Продолжительность жизни не может быть приравнена к длительному периоду здоровья и здорового старения [1].

Эпигенетические часы - это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения. Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, являются актуальными в биогеронтологических, биофизических, нейрофизиологических и нейроиммунологических исследованиях (Рисунок 13) [1].

Комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств позволяет установить, ограничивают ли возрастные изменения кровотока или перенос питательных веществ из крови в мозг функцию тканей в сильно локализованных областях мозга и прямо или косвенно приводят к нарушению структуры и функции [2].

Конструкция «когнитивного мозга» представляет собой набор переменных, включая интеллект, образование и умственную стимуляцию, которая предположительно позволяет мозгу адаптироваться к основным патологиям, поддерживая когнитивную функцию, несмотря на лежащие в основе нейронные изменения. Мозг Homo sapiens также указывает на устойчивость к нейропатологическим повреждениям и может быть определен как способность оптимизировать или максимизировать производительность за счет эффективного набора нейронных сетей и/или альтернативных когнитивных стратегий. Познание в детском возрасте, уровень образования и занятия для взрослых — все это независимо друг от друга способствует формированию когнитивного резерва [2, 25].

Исследование «Ранняя диагностика когнитивных нарушений» посвящено актуальной задаче современной медицины — раннему распознаванию когнитивных нарушений [47]. Рассматриваются подходы к диагностике, обсуждаются вопросы патогенеза и систематики

когнитивных нарушений, психометрические и патопсихологические методики оценки когнитивных расстройств, подходы к комплексному психофармакологическому лечению и профилактике когнитивных расстройств. Результаты ориентируют врача на использование мультидисциплинарного подхода к пониманию проблемы нейродегенераций и формированию научно-обоснованных алгоритмов ведения таких пациентов [6].

- ♦ Микробиота влияет на реактивность к стрессу и тревожное поведение, регулируя настройки реактивности гипоталамо – гипофизарной системы
- ♦ Социальный стресс, в течение только 2 часов изменяет видовой состав и соотношение родов микробиоты
- ♦ Наличие рецепторов «хозяина» и его бактерий, определяют предрасположенность к воспалительным и инфекционным стимулам
- ♦ 70 % нашего иммунитета – лимфоидная ткань в кишечнике. Здоровье лимфоидной ткани также поддерживается микрофлорой кишечника

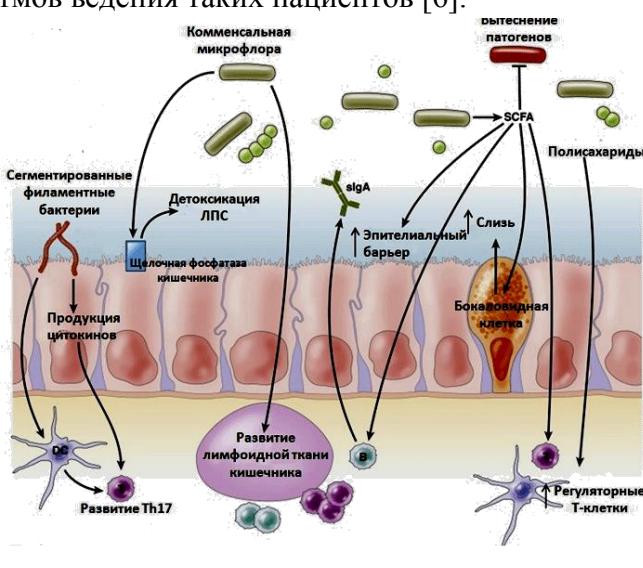


Рисунок 13. Стабильность иммунитета зависит от здоровой микробиоты кишечника [1]

Когнитивное снижение является отличительной чертой старения нервной системы, характеризуется увеличением потери памяти и ухудшением умственных способностей, что в свою очередь создает благоприятный фон для развития нейродегенеративных заболеваний [4, 12, 13].

Рассмотрены способы [5, 27, 28, 29] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболомики и сбалансированного функционального питания, с целью клинического применения комбинированных активных методов повышения качества функционирования головного мозга человека. Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т.д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей.

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

Исследуется интеграции различных видов биологических измерений, как из мозга, так и тела, чтобы построить более полные модели процесса биологического старения [6, 9, 30].

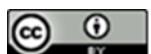
Одним из наиболее пагубных изменений, происходящих на молекулярном уровне в головном мозге во время старения, является модификация эпигенетических механизмов, контролирующих экспрессию генов. В результате этих эпигенетических изменений в транскриптоме большинство функций мозга, включая синаптическую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

Экспрессия генов в стареющем мозге зависит от транскрипционных сигналов, генерируемых возрастной физиологией, взаимодействующей с генетическими и эпигенетическими программами. В свою очередь, факторы окружающей среды влияют на эпигенетические механизмы, такие как эпигенетическая связь с окружающей средой может способствовать накоплению клеточного повреждения, восприимчивости или устойчивости к стрессорам, а также вариабельности траектории возрастного когнитивного снижения. Эпигенетические механизмы, метилирование ДНК и модификации гистонов, изменение структуры хроматина и доступность ДНК. Кроме того, малые некодирующие РНК, называемые микроРНК (миРНК), связываются с мессенджерной РНК (мРНК) для регулирования трансляции. Главные современные проблемные вопросы, касающиеся эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, связанных со старением головного мозга и возрастным когнитивным снижением [1, 50, 62].

Эпигенетика старения и долголетия обеспечивает углубленный анализ эпигенетической природы старения и роли эпигенетических факторов в опосредовании связи между ранним жизненным опытом, здоровьем и старением на протяжении всей жизни. В главах ведущих международных авторов исследуется влияние неблагоприятных условий в раннем возрасте, которые могут приводить к нарушению эпигенетических путей, а также потенциал коррекции этих нарушенных путей с помощью целенаправленных терапевтических вмешательств. Эпигенетические часы - это математические модели, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения. Современная проблема состоит в познании молекулярных механизмов, управляющих скоростью таких часов [3].

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

На клеточном и молекулярном уровнях — детерминанты старения для контроля начала и прогрессирования старения, включают потерю полезных компонентов и накопление вредных факторов. Эпигенетический прогресс в области выявление различных факторов, влияющих на процесс старения и долголетия, делают акцент, как эти детерминанты влияют на продолжительность жизни *Homo Sapiens*, являются современным медико-социальным инструментом, а также мультимодальным ключом междисциплинарного и межведомственного взаимодействия [1-3].



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

Современные данные, касающиеся изменений эпигенетических модификаций вместе с молекулярными механизмами, лежат в основе нарушения транскрипции нейрональных генов в процессе старения [29].

Старение связано со снижением нескольких когнитивных процессов: эпизодическая память, внимание и исполнительные функции, которые зависят от гиппокампа и префронтальной коры. Тем не менее, не все люди стареют с одинаковой скоростью. Вариабельность траектории когнитивного старения связана с генетическими и экологическими факторами, которые влияют на накопление клеточного повреждения и восприимчивость или устойчивость к стрессорам старения. Эта изменчивость в когнитивное старение фенотипов подчеркивает, что хронологический возраст является плохим предиктором функционального упадка. Скорее, функциональный или физиологический возраст, определяемый биомаркерами (т. е., биологический возраст), обеспечивает лучшую оценку траектории успешного или патологического старения. Микрочип и технология секвенирования следующего поколения позволяет исследовать экспрессию тысяч генов, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров физиологического и/(или) функционального возраста и указать на механизмы, лежащие в основе изменчивости старения [2, 12, 13, 28, 29].

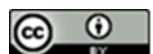
Оптимизация нейробиологических и хрономедицинских процессов, возможна при циркадианной выработке мелатонина и обеспечении его длительной концентрации в организме человека, посредством работы трех составляющих:

-употребления функционального и сбалансированного питания, содержащее в большом количестве растительные белки [55].

-воздействия света определенной длины светового спектра [58],

-активации проприоцептивной сенсорной системы при физической нагрузке [58].

Длительный, более 15 мин, яркий свет стимулирует нейроны СХЯ гипоталамуса и тормозит выработку мелатонина эпифизом. В исследованиях Н. П. [3, 55, 58] разработана методика воздействие на циркадианные биологические ритмы человека, устройства (очки) состоящего из источника питания, светодиодных излучателей, регуляторов режимов подачи светового потока, выполненного в виде очков, излучателей светового потока, генерирующих пиковую длину волны в области от 480 ± 5 нм до 490 ± 10 нм и смонтированных в виде концентрических кругов, эллипсов или линий на светопрозрачной основе, а в электрическую цепь блока излучателей включено реле-прерыватель светового потока с постоянным временем 400 мс, автоматически управляемое от блока регуляции яркости светового потока. Используемые светодиоды смонтированы в виде горизонтальных, вертикальных или круговых линий, между которыми имеются светопрозрачные промежутки, необходимые для осуществления зрительной функции. Светодиоды имеют диапазон длин волн в синей части видимого спектра величиной от 480 ± 5 нм до 490 ± 10 нм. Источник питания светодиодов



смонтирован в оправе очков. После включения питания кнопками управления задаются режим светового потока по показателям яркости частоты пауз светового потока по субъективному предпочтению человека.

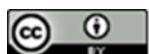
Функциональные продукты питания различные по составу, с системным воздействием как на гуморальные и гормональные циркадианные колебания, так и на персонифицированное состояние здоровья, и его полиморбидность. Включение в комбинированную схему функционального продукта питания обусловлено его сбалансированностью 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 [55].

Концентрация мелатонина в желудочно-кишечных тканях превосходит уровень крови в 10–100 раз, а в желудочно-кишечном тракте по крайней мере в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [3]. Организм человека представляет собой симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архебактерий. Общее число соматических и зародышевых клеток достигает 1 трлн, а микробных клеток – свыше 100 трлн. В системно-интегративной деятельности головного мозга человека насчитывается огромное количество — примерно 10 млрд. связанных между собой и постоянно взаимодействующих клеток [4].

В исследованиях Н. П. Романчук [55, 56] установлено, что системно-локальное и 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. Висцеральный и когнитивный мозг регулируя уровни мелатонина изменяют флору кишечника и улучшают антимикробные действия. Функциональное и сбалансированное питание обеспечивают циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник» с одновременным питанием «мозга» и «микробиоты». Новая концепция, рассматривающая микрофлору кишечника как ключевой регулятор поведения и функционирования головного мозга, представляет собой смену парадигмы в нейронауке и клинической гериатрии.

Внедрение изобретения [55] 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.

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



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

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

Все больше данных свидетельствует о том, что различные эпигенетические механизмы (метилирование ДНК, модификации гистонов, нкРНК) взаимосвязаны и образуют «эпигенетическую сеть». Наблюдаемый фенотип — включая глобальное здоровье и возрастные процессы — является конечным результатом ряда интегральных сигналов. Факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов; некоторые из них оказывают защитное действие, а другие — вредны. Богатые фруктами и овощами диеты могут оказывать сходное воздействие на ДНК с эпигенетическими препаратами. Более глубокое понимание эпигенетических эффектов и сигнальных путей, активируемых биологически активными пищевыми компонентами, помогло бы оценить роль и потенциальную пользу питательных веществ для нашего здоровья (Рисунок 14) [18, 19].

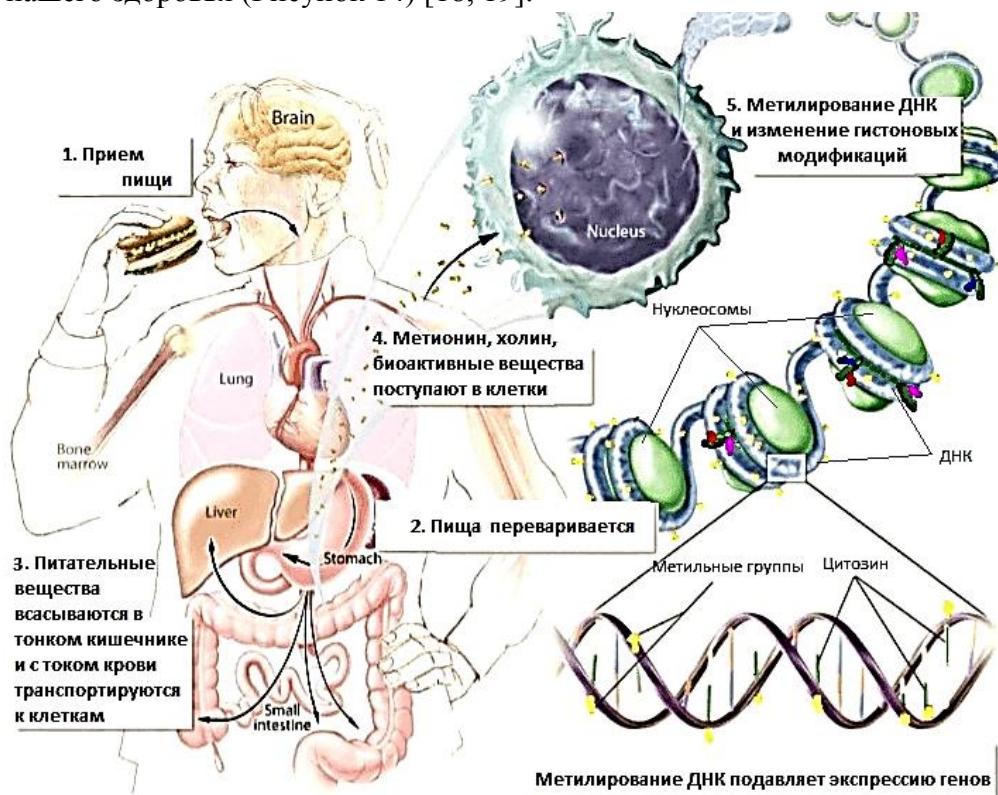


Рисунок 14. Механизм влияния пищи на эпигенетические модификации [18, 19]

Питательная эпигенетика может сочетаться с лекарственными средствами для синергического воздействия в целях лечения или профилактики или быть адаптирована для беременных женщин с целью снижения бремени хронических заболеваний у потомства посредством эпигенетически здоровой диеты. Дальнейшие исследования в области питания и эпигенетики может принести значительную пользу общественному здравоохранению, а персонализированное питание может стать частью медицинской программы пациента.

Мозг регулирует кишечник и его микробиоту посредством нейроанатомических, иммунологических и нейроэндокринных нейросетевых путей, сообщающихся с помощью нейромедиаторов, нейропептидов или продуктов микробного происхождения, влияющих на микробиоту кишечника. Соответственно, микробиота кишечника влияет на мозг. Эти два способа формируют двунаправленную связь и взаимодействие между кишечником и мозгом (Рисунок 15) [24, 41].

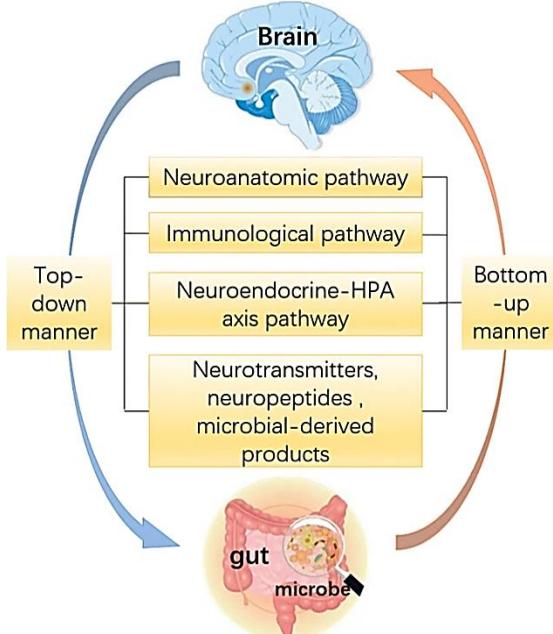


Рисунок 15. Взаимодействие мозга и микробиоты. Общая концепция двунаправленной оси: кишечник-мозг-микробиота [23, 41]

Дисбактериоз кишечника может быть вызван различными факторами окружающей среды, в том числе такими как диета, стресс, воздействие антибиотиков, токсинов, лекарств и патогенов (Рисунок 16).

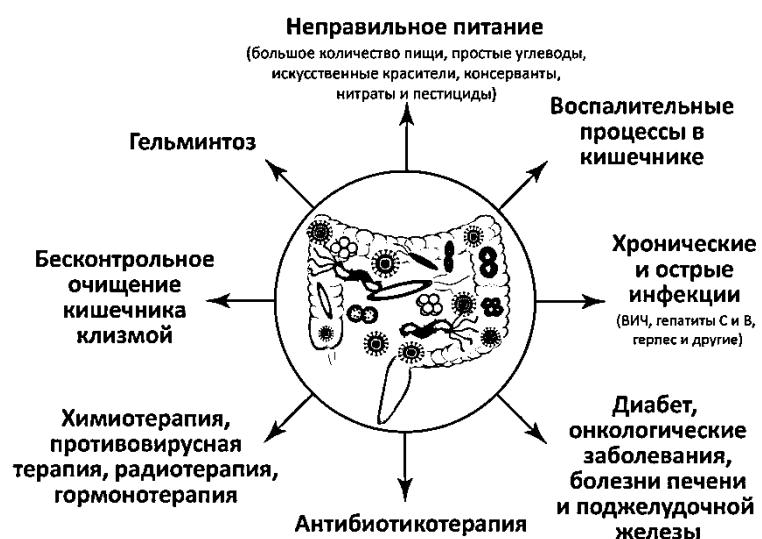


Рисунок 16. Причины дисбактериоза [23, 41]

Перспективными являются продолжающиеся наши стратегические исследования в области генетики и эпигенетики сердечно-сосудистых заболеваний

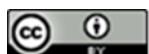
В исследовании, разработан и внедрен [57] способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы организма человека, заключающийся в определении

биофизических и биохимических показателей организма человека, при котором дополнительно проводят ЭКГ и ЭхоКГ сердца, и по отклонениям указанных показателей и показаний измерений ЭКГ и ЭхоКГ сердца судят о структурно-функциональных и метаболических изменениях в локальных кровеносных сосудах, региональных сосудистых бассейнах, отличающийся тем, что осуществляют одновременное измерение системного артериального давления на левом и правом плече, левой и правой лодыжке для определения значений лодыжечно-плечевого индекса в левой и правой половине туловища и скорости распространения пульсовой волны в левой и правой половинах туловища, а возрастные изменения сердечно-сосудистой системы организма человека оценивают по величине лодыжечно-плечевого индекса и указанным показателям измерений в момент регистрации этого импульса, а также по показателям состояния центральной и периферической гемодинамики, изменению геометрии сердца, работе сердечно-сосудистой системы, темпу возрастных изменений и их взаимосвязи [57].

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

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

Найдены патофизиологические аспекты функционирования системы нейрорефлекторной регуляции артериальных сосудов. Найдена биофизическая причина развития первичной артериальной гипертонии, как нарушение кардиосинхронизированного механизма антифлаттерной стабилизации сосудистой системы. На основе авторской концепции функционирования системы нейрорефлекторной регуляции артериальных сосудов показана особая важность дозированного снижения артериального давления антигипертензивными лекарственными препаратами до порога возрастной нормы под контролем лодыжечно-плечевого индекса. Применение новых биофизических, электрокардиологических и клинических маркёров оценки эффективности лечения и прогноза осложнений у пациентов с первичной артериальной гипертонией позволили



внедрить восстановительно-реабилитационный системокомплекс мероприятий. Системный алгоритм инноваций восстановительной медицины для решения проблемы первичной артериальной гипертонией и увеличения профессионального долголетия составляется индивидуально с позиции доказательной медицины, данных генетического паспорта, биологического возраста, профессиональной деятельности, верифицированной полиморбидности [59].

Оценка старения организма человека в существующих способах проводится по величине отклонения индивидуального биологического возраста человека от его календарного возраста, при этом определяется повышенный риск раннего развития возрастной патологии, который влияет на качество и продолжительность жизни.

Определение биологического возраста и индивидуальной скорости старения особо актуально для оценки и прогнозирования риска развития наиболее распространенных хронических заболеваний современного человека, сцепленных с онтогенетическим развитием и процессами старения человека: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и др.

Настоящее изобретение направлено на достижение технического результата, заключающегося в повышении достоверности и объективности оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы организма человека за счет учета показателя лодыжечно-плечевого индекса, как биомаркера в кровеносных сосудах и региональных сосудистых бассейнах, в совокупности с морфологическими (структурными) и функциональными (динамическими) показателями скорости старения сердечно-сосудистой системы.

Новым в заявлении способе является то, что применяется системный подход с изучением пятидесяти показателей (маркеров) — коэффициентов скорости старения сердечно-сосудистой системы и биологического возраста, которые основаны на оценке возрастных изменений показателей в различных возрастных группах, т.е. в любом возрасте.

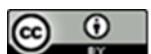
На основании полученных данных (50 маркеров) проводят диагностику поражения органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией, судят об атеросклеротических и других изменениях кровеносного сосуда, состоянии центральной и периферической гемодинамики, изменении геометрии сердца, работе всей сердечно-сосудистой системы в целом и при нарушении делают вывод о степени возрастных изменениях сердечно-сосудистой системы.

Указанные признаки являются существенными и взаимосвязаны с образованием устойчивой совокупности существенных признаков, достаточной для получения требуемого технического результата.

Кроме того, очень важным в заявлении способе является возможность разрабатывать алгоритмы терапии и оценивать эффективность проводимого медикаментозного и немедикаментозного лечения во времени с заданным интервалом и под контролем 50 биопоказателей (биомаркеров).

Полученные при клинических исследованиях значения измеряемых показателей и их взаимосвязь позволяют одновременно проводить раннюю диагностику поражения органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией, атеросклеротические и другие изменения кровеносного сосуда, состояние центральной и периферической гемодинамики, изменение геометрии сердца, работы всей сердечно-сосудистой системы в целом.

В настоящее время предлагаемый способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы организма человека имеет достаточно оснований для клинического применения в практическом здравоохранении, широкого внедрения в алгоритмы



профилактических обследований, профосмотров и обследований пациентов медицинских учреждений для системной оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы человека - как надежных, воспроизводимых показателей, позволяющих на доклинической стадии выявить пациентов с гемодинамически значимой патологией артерий нижних конечностей, повышенным риском наличия атеросклеротических поражений в каротидном и коронарном артериальных бассейнах, а также уточнить риски развития сердечно-сосудистых осложнений.

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

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

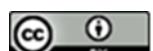
Хроническая ишемия головного мозга человека сосудистого, токсического, метаболического и смешанного генеза имеет место у огромного числа больных, находящихся в многопрофильных стационарах и обращающихся за оказанием медицинской помощи в амбулаторно-поликлинические учреждения.

В современной медицине, и в частности в неврологии и нейрофизиологии, применяются следующие принципы лечения хронической ишемии головного мозга человека:

1. воздействие на сосудистые факторы (коррекция артериального давления, профилактика острых нарушений мозгового кровообращения);
2. восстановление мозгового кровотока, улучшение церебрального метаболизма;
3. улучшение и стабилизация когнитивных функций;
4. коррекция других клинических проявлений заболевания.

Одним из наиболее современных перспективных подходов в медикаментозном лечении дисциркуляторной энцефалопатии является применение вазоактивной, нейрометаболической и нейропротективной терапии с помощью назначения комбинированных лекарственных медикаментозных препаратов, обладающих полимодальным действием (антигипоксическое, метаболическое (ноотропное) и сосудорасширяющее).

Однако вышеперечисленные современные комбинированные лекарственные препараты в лечении хронической ишемии головного мозга человека относятся к медикаментозным средствам, преимущественно применяются в амбулаторно-поликлинических, стационарных и санаторно-курортных учреждениях для курсовой терапии основного и сопутствующего заболевания, приведшего к ишемии мозга, и не содержат комбинированных немедикаментозных средств.



В продолжающемся другом исследовании, изобретение относится к области медицины, а именно к неврологии и нейрофизиологии, и касается диетического, профилактического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга человека [56].

Настоящее изобретение направлено на достижение технического результата, заключающегося в повышении диетического, функционального и профилактического воздействия функциональных продуктов питания на организм человека при хронической ишемии головного мозга за счет введения в рацион функциональных продуктов питания, сбалансированных по содержанию необходимых макро- и микронутриентов, витаминов и минералов, клетчатки, необходимых для диетического и функционального питания при хронической ишемии головного мозга человека, а также для профилактической ревитализации вазоактивной, нейрометаболической и нейропротективной функции головного мозга человека.

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

Компоненты находятся в следующем соотношении, г/100 г готового сухого продукта:

- 1) зерно твердой пшеницы 19,5-20,5,
- 2) зерно ржи 19,5-20,5,
- 3) соя 19,5-20,5,
- 4) чечевица 10,5-11,0,
- 5) семена льна 5,0-5,5,
- 6) расторопша 5,0-5,5,
- 7) порошок топинамбура 2,5-2,75,
- 8) арбузные семена 2,5-2,75,
- 9) грецкие орехи 2,5-2,75,
- 10) кедровые орехи 2,5-2,75,
- 11) перга пчелиная 2,5-2,75,
- 12) порошок спирулины 2,5-2,75,
- 13) порошок ламинарии 2,5-2,75,
- 14) порошок женшеня 0,5-0,75,
- 15) порошок каменного масла 0,5-0,75.

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

Указанные признаки являются существенными и взаимосвязаны с образованием устойчивой совокупности существенных признаков, достаточной для получения требуемого технического результата.



Установлено с позиции доказательной медицины, во-первых, что более 33% граждан, страдающих психическими расстройствами личности (депрессия, тревога, немотивированные страхи), испытывают дефицит витаминов «В» в рационе повседневного питания. Во-вторых, быстрая производственная и творческая утомляемость, а также снижение интеллектуальных способностей, свидетельство дефицита железа и недостаточное содержание витаминов В3, В6, В9 (фолиевая кислота) в организме. Фолиевая кислота способствует сохранению и частичному восстановлению краткосрочной и долгосрочной памяти, устойчивости запоминания.

В-третьих, аминокислоты (в т.ч. и незаменимые) и витамины (В3, В6, В9, В12, С и др.), а также ведущие микро- и макроэлементы (магний, цинк, селен и др.) для головного мозга в организме человека не синтезируются, а поступают только с пищей и являются профилактическим базисом по поддержанию функционирования нейрометаболических и интегративных процессов высшей нервной деятельности человека посредством гармонизации биофизических, биохимических и гормональных взаимодействий в циклической системе «хронобиология - хрономедицина».

В настоящем изобретении используется способ получения функционального продукта питания с использованием инновационных технологий (патент РФ RU 2423873 С1 «Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления», приоритет от 05.04.2010) [55].

В рамках настоящего изобретения рассматривается новый следующий состав функционального продукта питания для профилактического и диетического питания, содержащий:

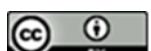
- во-первых, рожь 19,5-20,5% в 100 г готового сухого продукта - как базовый ФПП, необходимый для восполнения недостающих полезных веществ, так и цельнозерновой продукт - «платформа» для биосинтеза витаминов и биохимических реакций в организме женщины (эндокринной и др. систем);

- во-вторых, чечевица 10,5-11,0% в 100 г готового сухого продукта - важный источник железа и фолиевой кислоты. Она способна обеспечить до 90% суточной нормы этих веществ, необходимых человеку. Чечевица содержит большое количество сложных углеводов и аминокислот, необходимых для быстрого протекания биохимических нейрометаболических процессов в клетках мозга;

- в-третьих, впервые введена цельнозерновая экологическая без ГМО соя 19,5-20,5% в 100 г готового сухого продукта со среднего Поволжья с функциональными характеристиками, решающими поставленную техническую задачу;

- в-четвертых, введен порошок топинамбура, который содержит до 20% сухих веществ, среди которых до 80% содержится полимерного гомолога фруктозы - инулина. Топинамбур аккумулирует кремний из почвы и относится к «кремнефильным» растениям, содержание этого элемента составляет до 8% в расчете на сухое вещество. Кроме того, содержит 8 аминокислот, которые синтезируются только растениями и не синтезируются в организме человека: аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, триптофан, фенилаланин;

- в-пятых, добавлен порошок спирулины, имеющий в своем составе полноценный белок, углеводы, жиры, микро- и макроэлементы, витамины, фикоцианин, бета-каротин, линолевую кислоту и другие биологически активные компоненты. Как мощный антиоксидант спирулина предотвращает преждевременное старение в результате окислительных процессов в организме;



- в-шестых, введена ламинария, которая обладает противоопухолевой активностью, антимикробным, антибактериальным и противовирусным действием. Антимутагенным и радиопротекторным действием, а также противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. В ламинарии концентрация магния превышает таковую в морской воде в 9-10 раз, серы — в 17 раз, брома — в 13 раз. В 1 кг ламинарии содержится столько йода, сколько его растворено в 100 000 л морской воды. Содержание полисахаридов фукоидана и ламинарина способствует профилактике и лечению сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Эти заболевания во многом зависят от баланса липидов, нарушение которого приводит к повышенной склонности к образованию атеросклеротических бляшек в сосудах. Ламинарин также оказывает гипотензивный эффект и проявляет антикоагулянтную активность, которая составляет 30% от активности гепарина;

- в-седьмых, натуральное экологическое специально переработанное (для лучшей усвоемости) каменное масло, необходимое для организма человека, вместе с другими компонентами, входящими в данный состав, для достижения профилактического базиса по поддержанию функционирования нейрометаболических и интегративных процессов высшей нервной деятельности человека, посредством гармонизации биофизических, биохимических и гормональных взаимодействий в циклической системе «хронобиология - хрономедицина».

Клинические испытания проводились в Федеральном государственном учреждении «Российский научный центр Восстановительной медицины и курортологии (ФГУ «РНЦ ВМ и К») Минздравсоцразвития РФ в период с 20.10.2009 г. по 19.03.2010 г. по договору № 1389/09 от 20.10.2009.

Установлены следующие клинические эффекты при употреблении функциональных продуктов питания в рекомендуемых дозах и режимах:

- 1) геропротекторный,
- 2) дезинтоксикационный,
- 3) пребиотический,
- 4) гепатопротекторный,
- 5) пробиотический,
- 6) антиоксидантное действие
- 7) постоянный синтез ферментов и гормонов.

Результаты клинического исследования эффективности функциональных продуктов питания с фитокомпонентами в предложенных дозах эффективно применяются в качестве диетического, пребиотического и функционального питания при ишемии головного мозга.

Данный функциональных продуктов питания содержит антиоксиданты, витамины, минералы, фитопродукты, пищевые волокна, микро- и макроэлементы без наличия ГМО, консервантов и пищевых химических добавок, необходимые для достижения указанного результата.

Здоровое старение человека связано с управлением социальной, экономической, «метаболической», поведенческой и психической деятельности. Профилактика является наилучшим способом избежать когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, особенно учитывая болезнь Альцгеймера — как проблему общественного здравоохранения [31].

Болезнь Альцгеймера — это разрушительное нейродегенеративное заболевание, связанное со старением. Прямая причина болезни Альцгеймера остается неясной, но появляются эпидемиологические данные, связывающие данную нейродегенерацию с циркулирующими концентрациями гомоцистеина и витаминов группы В. Эпигенетический анализ показал, что ткани головного мозга при болезни Альцгеймера и альцгеймероподобных



заболеваниях имеют повышенный уровень ацетилирования гистонов по сравнению с неврологически нормальным мозгом. Предполагается, что вызванные диетой эпимутации в раннем возрасте повышают риск развития различных хронических заболеваний в более поздние сроки жизни и могут даже передаваться будущим поколениям по аналогии с мутациями последовательности ДНК. Однако доказать причинно-следственную связь эпигенетических изменений у человека достаточно сложно [7, 8].

Таким образом, вызванные диетой изменения в эпигенетической регуляции могут быть внутренним адаптивным механизмом, посредством которого диета может модифицировать экспрессию генов, регулирующих метаболизм, чтобы приспособиться к долгосрочным изменениям в питании. Наследование таких изменений может быть логической адаптацией в популяции, и дальнейшее изучение этой темы будет поддерживать парадигму, в которой семейное наследование риска заболевания передается не только генами, но и эпигенетической информацией, накопленной за предыдущие поколения [31].

В исследовании [51, 56, 57] реализовано профилактическое воздействие на организм человека за счет введения жизненно важных пищевых веществ в функциональный пищевой продукт для подавления свободнорадикальной активности, инвазивной детоксикации организма человека, оптимизации нейрогенной регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертонии и восстановления репродуктивных функций у лиц мужского и женского пола путем оптимизации качественной структуры компонентов продукта.

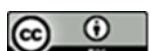
Благотворное влияние на циркадианную синхронизацию, качества сна, настроение и когнитивные показатели - зависят от времени, интенсивности и спектрального состава светового воздействия. Мультидисциплинарное и мультимодальное взаимодействие в триаде «мозг-глаза-сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений [33].

С позиции доказательной медицины знание генетической предрасположенности к развитию тех или иных функциональных нарушений и заболеваний позволяет в персонифицированной медицине провести эффективные био- и ревитализационные мероприятия [32].

Взаимосвязь данных мониторинга биологического возраста человека с биологической средой (нерациональное питание, и дисбаланс питательных компонентов, потребление алкоголя и некачественной питьевой воды, нерегулярный сон и нарушение циркадианых биоритмов, различные инфекции, длительный гормональный дисбаланс, токсикомания, сигаретный дым, выхлопные газы, загрязнение атмосферы), а также с психологической (климат в семье, на работе, наличие/отсутствие друзей и т.д.) и с электромагнитной (компьютер, мобильный телефон, СВЧ-печь, телевизор и другая бытовая техника, проходящая рядом с домом высоковольтная линия электропередачи и т.д.) позволяют с помощью программ «Активное долголетие» и «Генетика и эпигенетика» управлять здоровым старением мозга *Homo sapiens* [1, 50].

В связи с этим оценка продолжительности жизни человека на основе медико-социального и биофизико-математического подхода во взаимосвязи с генетической, математической и биофизической оценками (биопоказатели и биомаркеры) влияния фактора случайного мутагенеза как на геном человека в процессе жизнедеятельности, так и на популяцию в целом, позволяет прогнозировать уровень отклонения частоты аллеля от нормы, который свидетельствует о медико-демографической стабильности в регионе [1, 50].

Для восстановления циркадианной нейропластичности мозга предлагается мультимодальная схема: циркадианные очки, функциональное питание и физическая



активность. Разработан и внедрен [2] комбинированный и гибридный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств.

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

1. Искусственный интеллект, П4 Медицину и цифровое здравоохранение.

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

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

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

5. Комбинированную и гибридную нейровизуализацию с секвенированием нового поколения.

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

7. Искусственный интеллект и искусственные нейронные сети.

8. Биочипирование, нейронные и мозговые чипы.

9. Комбинированную и гибридную реабилитацию.

10. Персонифицированное управление биовозрастом.

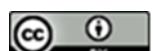
11. Медико-социальное и экономическое сопровождение при болезни Альцгеймера, в т.ч. с помощью бытовых роботов и медицинских биороботов.

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

Контроль и лечение сосудистых факторов риска и эндокринных нарушений позволяет снизить распространенность длительной нетрудоспособности среди пожилого населения. Комбинированные и гибридные методы нейровизуализации в содружестве с технологиями искусственного интеллекта, позволяют понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы нейропротекции и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья [7, 8].

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 [1-9].

В дополнение к нейропсихологическим тестам, комбинированным и гибридным технологиям нейровизуализации, сочетанному использованию современных технологий интерфейс «мозг-компьютер» и «искусственный интеллект» позволит более качественному исследованию молекулярных и клеточных событий, которые управляют развитием болезни Альцгеймера, прежде чем проявятся когнитивные симптомы [30, 31].



Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект, П4 Медицина и цифровое здравоохранение – это современный комбинированный и гибридный информационный кластер в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств, для расширения ресурсов brain Homo Sapiens. Искусственный интеллект — инструмент объемной оценки жизни пациента, семейного анамнеза, физикального обследования, батареи нейропсихологических тестов, лабораторных показателей (биомаркеров), нейрофизиологических исследований, нейровизуализации, секвенирования нового поколения и др. Искусственный интеллект — стратегический путь повышения качества и продолжительности жизни больных с болезнью Альцгеймера [5].

Ядерное перепрограммирование изображается как многослойный процесс. Многоуровневый характер ядерного перепрограммирования отражает ограничение в потенциале развития и старения, которое имеет место при переходе от яйцеклетки к взросому возрасту, когда каждое ограничение перепрограммируется, чтобы вновь обрести потенциал, которым оно когда-то обладало [23].

Будущие исследования будут определять, можно ли так омолодить другие признаки, тем самым поставив возрастное перепрограммирование на основу, независимую и экспериментально отделимую от перепрограммирования развития. Кроме того, большой интерес будет представлять изучение того, можно ли перепрограммировать возрастные признаки старения независимо друг от друга.

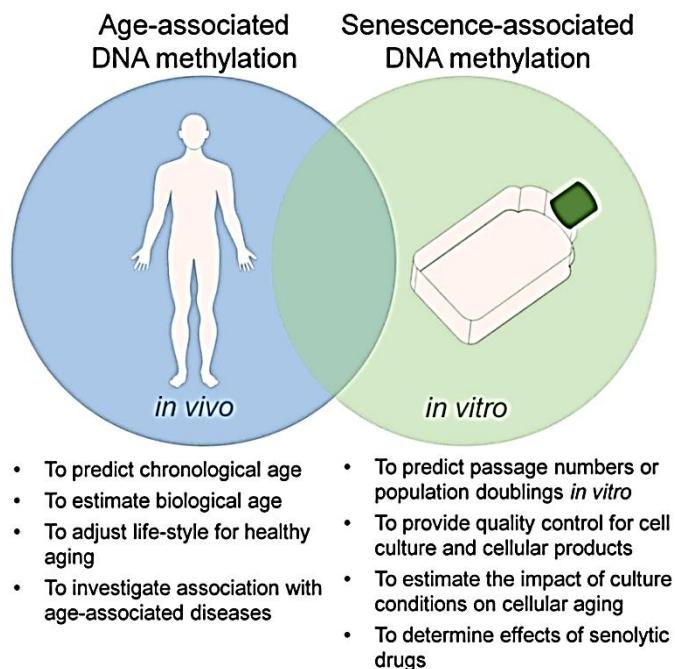


Рисунок 17. Полезность эпигенетических часов для старения [15]

Эпигенетические изменения в процессе старения характеризуются множественными эпигенетическими часами, которые позволяют прогнозировать хронологический возраст на основе статуса метилирования. Несмотря на их точность и полезность, биомаркеры эпигенетического возраста оставляют без ответа многие вопросы об эпигенетическом старении. В частности, они не позволяют объективно охарактеризовать нелинейные эпигенетические тенденции старения на протяжении всего жизненного цикла, что является критическим вопросом, лежащим в основе этой области исследований. Здесь мы предлагаем комплексную основу для решения этого вопроса. Наша модель, вдохновленная эволюционными моделями, способна учитывать ускорение/замедление эпигенетических

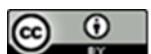
изменений, приспосабливая модельный возраст индивида, эпигенетический возраст, который связан с хронологическим возрастом нелинейным образом. Применение этой модели к данным метилирования ДНК, измеренным в широких возрастных диапазонах, от рождения до старости, и от двух типов тканей, позволяет предположить, что универсальный логарифмический тренд характеризует эпигенетическое старение на протяжении всей жизни [15].

Старение и реплицирующее старение отражаются как высоко воспроизведимыми изменениями метилирования ДНК (DNAm), так и значительным перекрытием между этими эпигенетическими модификациями. С другой стороны, эти два процесса могут быть отслежены независимо с помощью эпигенетических сигнатур, которые могут быть использованы для различных приложений.

Реплицирующее старение клеток *in vitro* часто рассматривается как аналог старения организма *in vivo*. На самом деле оба процесса связаны с функциональным распадом и подобными молекулярными модификациями. На эпигенетическом уровне реплицирующее старение и старение вызывают характерные изменения в паттерне метилирования ДНК, но в разных участках генома. Различные эпигенетические сигнатурные, которые часто называют эпигенетическими часами, обеспечивают полезные биомаркеры: связанные со старением эпигенетические модификации могут использоваться для контроля качества клеточных препаратов или для выяснения влияния условий культивирования на состояние клеточного старения. Возраст-ассоциированные эпигенетические модификации возлагают большие надежды на определение хронологического возраста в судебной медицине или на выявление параметров, влияющих на биологическое старение. Несмотря на эти различия, есть некоторые поразительные сходства между старением и возрастом, связанным с метилированием ДНК, такими как полное омоложение во время перепрограммирования в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. В настоящее время неясно, что заставляет эпигенетические часы работать, полученные доказательства свидетельствуют, что основные механизмы обоих процессов связаны с аналогичными модификациями в коде гистона или хроматине более высокого порядка. Реплицирующее старение представляется подходящей модельной системой для лучшего понимания того, как старение организмов может управляться эпигенетически [16].

Исследовано, что клетки зародышевой линии сохраняют потенциал к регенерации вида неопределенно долго, клетки в ходе дифференцировки претерпевают прогрессивные модификации, которые ограничивают либо их способность к неограниченной репликации (например, происходит в момент или около потери плюрипотентности (переход плюрипотентности), либо на последующих этапах, которые ограничивают их потенциал к регенерации и росту. Современные молекулярные подходы к регенеративной медицине, такие как перепрограммирование клеток на плюрипотентность или частичное перепрограммирование для индуцирования регенерации тканей, эффективно обращают вспять большинство маркеров старения и имеют значительный потенциал для клинического применения при старении [17].

В исследовании [11], установлено, что микробиом играет ключевую роль в сохранении здоровья и профилактике заболеваний, и существует значительный интерес к терапевтическому таргетированию микробиома, а также к разработке этого богатого ресурса в усилиях по открытию лекарств. Однако все больше данных свидетельствует о том, что микробиота кишечника сама может влиять на действие целого ряда ксенобиотиков, как благотворно, так и потенциально вредно. Традиционно клинические исследования, оценивающие фармакокинетику новых лекарственных средств, в основном игнорируют



важное прямое и косвенное влияние микробиома кишечника на метаболизм и эффективность лекарственных средств.

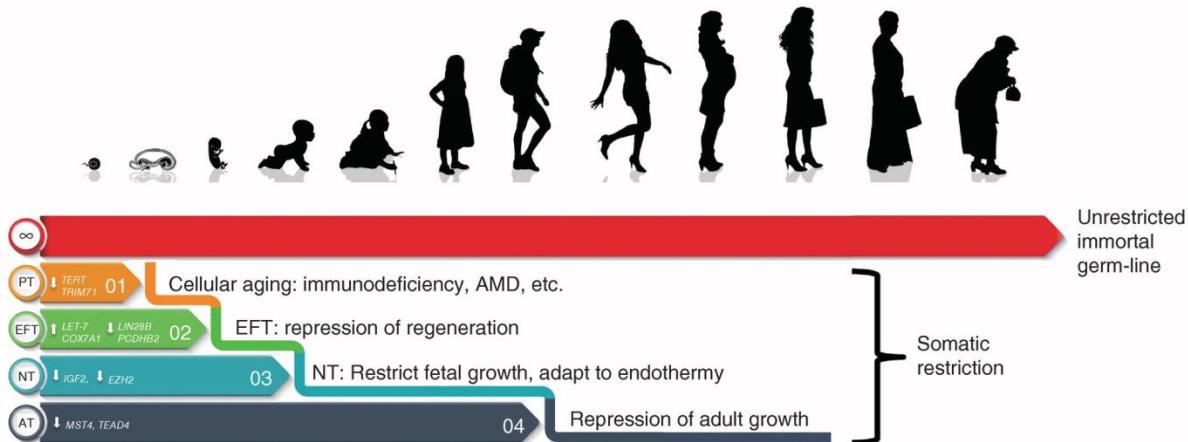


Рисунок 18. Этапы соматической рестрикции [17]. ВМД: возрастная макулярная дегенерация; АТ: переход у взрослых; ЭФТ: эмбрионально–фетальный переход; НТ: неонатальный переход; ПТ: Плюрипотентный переход

Несмотря на некоторые важные наблюдения за метаболизмом ксенобиотиков в целом, существует лишь неполное представление о масштабах влияния микробиома конкретно на метаболизм и абсорбцию лекарственных средств, а также о том, как это может влиять на системные концентрации исходных соединений и токсичных метаболитов. Значение как микробного метаболизма ксенобиотиков, так и влияния микробиома кишечника на ферментные системы печени хозяина, тем не менее, набирает обороты и представляет собой дополнительную проблему в усилиях по открытию лекарственных средств, имеющих последствия для улучшения результатов лечения или противодействия неблагоприятным лекарственным реакциям. В настоящее время микробные факторы должны учитываться при определении фармакокинетики лекарственных средств и влияния, которое эволюционирующий и динамичный микробиом может оказывать в этом отношении. Интегрировав вклад микробиома кишечника в сохранение здоровья и патогенез болезней к метаболизму ксенобиотиков, сосредоточив внимание на терапевтических вмешательствах, фармакологическом действии лекарственных средств и химических биотрансформациях, которые в совокупности являются стратегическими в доказательной медицине (Рисунок 19).

А) метаболические ниши в микробиоме кишечника. Локализация и пространственная организация кишечной микробиоты неоднородны по всему желудочно-кишечному тракту. Эта динамическая экосистема кишечника состоит из многих уникальных особенностей, таких как микрониши, градиенты pH и динамические микробно-тканевые взаимодействия, имеющие отношение к микробной биотрансформации. Самая высокая плотность бактерий присутствует в толстой кишке, причем последние оценки 10^{13} бактериальных клеток в толстой кишке связаны с микробными генами, кодирующими широкий спектр ферментов, необходимых для биотрансформации ксенобиотиков. Эти бактерии, вероятно, наиболее важны для фармакомикробиомики и обитают в реакционной камере со средним pH 6,4-7 и более низким окислительно-восстановительным потенциалом, чем другие желудочно-кишечные ниши. Парциальное давление кислорода по желудочно-кишечному тракту также вносит свой вклад в эти метаболические ниши.

Б) факторы, влияющие на состав и функционирование метаболической ниши толстой кишки. На композиционные характеристики микробиома кишечника оказывает влияние целый ряд факторов, при этом начальный посев и траектория движения к здоровому

подобию взрослому разнообразию и стабильности определяются способом доставки (естественный или кесарево сечение) и ранними схемами кормления (грудное вскармливание против искусственного вскармливания). Генетика хозяина также играет определенную роль, как и географическое положение, в то время как стресс на протяжении всей жизни может рассматриваться как угроза для разнообразия микробиома кишечника. Считается также, что «западная» диета нарушает целостность микробиома кишечника, в то время как повышенное потребление клетчатки связано с повышенным разнообразием. Физические упражнения могут также способствовать стабильности микробиома здоровья, хотя процесс старения связан с сужением разнообразия, как и многие болезненные состояния и чрезмерное/нечелесообразное использование антибиотиков (Рисунок 19).

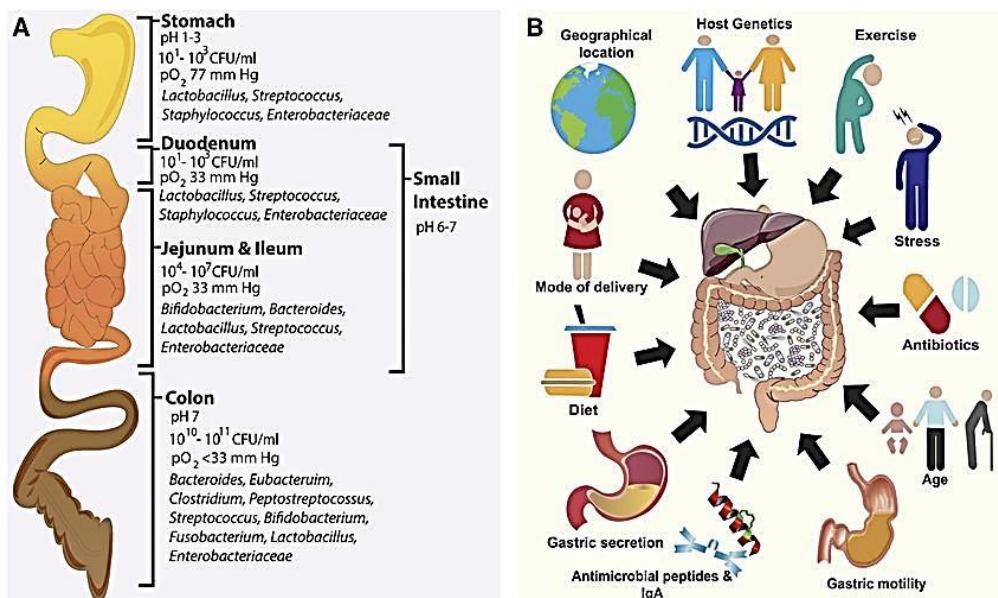


Рисунок 19. Метаболические ниши в микробиоме пищеварительного тракта, их локализация и пространственная организация [11]

Исследованы [11] микробные биотрансформации, свидетельствуют, что комплексные различия могут не обязательно приравниваться к функциональным изменениям, индивидуально-специфический генетический состав генома хозяина объясняет некоторые различия в характеристиках микробиома кишечника и может влиять на метаболические результаты. Например, микробные ферменты, такие как β -глюкуронидазы, могут отличаться по селективности субстрата и активности, в зависимости от бактерий, из которых они возникают. Другие известные факторы, влияющие на состав микробиома кишечника, такие как возраст, гормональный статус и пол, также перекрываются с переменной фармакокинетикой препарата и влияют на относительное содержание генов, кодирующих ферменты метаболизма ксенобиотиков. Метаболизм ксенобиотиков хозяина также зависит от циркадианых ритмов, и это может также быть истинно микробной ферментативной деятельности потому что структура сообщества микробиоты кишечника и метаболическая деятельность также отличают биологическими ритмами. Также пока не ясно, сколько переменных, связанных с изменением состава и стабильности микробиома кишечника, в том числе диеты и географии, оставляют свой след на способности к ксенобиотическому метаболизму. Одним из примером модифицируемой природы микробиома кишечника в контексте диеты и географии является передача бактериальных генов, кодирующих порфираназы, агаразы и связанные с ними белки от морских красных водорослей к

бактериям, обитающим в желудочно-кишечном тракте японских индивидуумов в результате их потребления морскими водорослями (Рисунок 20).

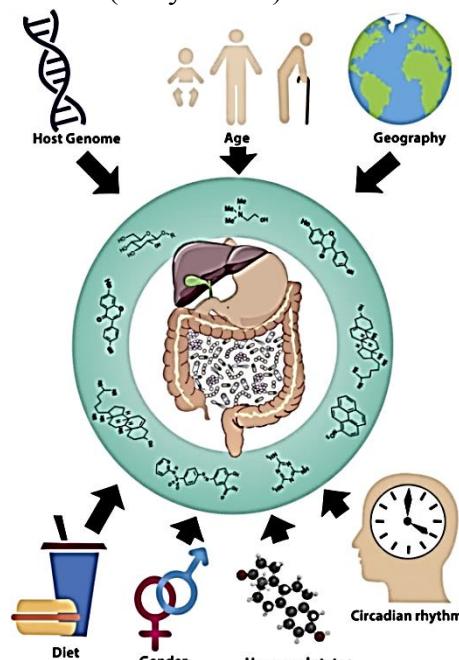


Рисунок 20. Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков микробиома кишечника [11]

Многие ксенобиотики также влияют на характеристики микробиома кишечника (Рисунок 21). Это включает в себя фармацевтические соединения, такие как метформин и метотрексат, и психотропные агенты, такие как Оланзапин. Другие рецептурные препараты связаны с изменениями в разнообразии микробиома кишечника, включая ингибиторы протонной помпы, опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты. Пищевые соединения также оказывают значительное влияние на микробиом кишечника, включая полифенольные фитохимические вещества (ресвератрол, флавоноиды), полиненасыщенные жирные кислоты и сложный эфир растительного стерола. Кроме того, экологические и промышленные химикаты, включая эндокринные разрушающие химикаты, тяжелые металлы, пестициды и загрязнители, оказывают влияние на структуру, состав и функцию микробиома кишечника [11].

Микробиота кишечника экспрессирует более 3,3 миллиона бактериальных генов, в то время как геном человека экспрессирует только 20 тысяч генов. Ген-продукты микробы оказывают решающее влияние на регуляцию переваривания пищи и развитие иммунной системы. Исследования подтверждают [43], что манипуляции с непатогенными бактериальными штаммами в организме хозяина могут стимулировать восстановление иммунного ответа на патогенные бактерии, вызывающие заболевания. Различные подходы, включая использование нутрицевтиков (пребиотиков и пробиотиков), а также фагов, сконструированных с помощью систем CRISPR/Cas, были разработаны в качестве новых методов лечения дисбиоза (изменений в микробном сообществе) и распространенных заболеваний (например, диабета, ожирения и др.).

В исследовании [43], был сделан прогноз на действия и молекулярные подходы, направленные на защиту окружающей среды и микробных экосистем человека. Измерения экологических, филометагеномных и микробных метаболических изменений в микробиомах требуют специализированного и сложного набора знаний. Сотрудничество между университетами, исследовательскими учреждениями, неправительственными организациями и специалистами фармацевтической промышленности имеют ключевое значение для оценки

как биологического, так и фармацевтического воздействия на экосистемы и выяснения механизма действия новых соединений в организме хозяина и его микробиомах. Полезность метагеномной функциональной реконструкции для прямой ассоциации функций сообщества с фенотипом среды обитания и хозяина будет иметь решающее значение для надлежащего изучения конструкций и производства более экологичных фармацевтических продуктов для будущей персонализированной медицины.

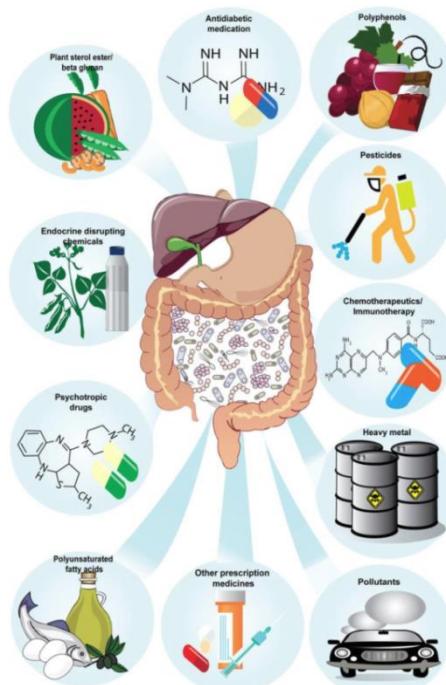


Рисунок 21. Ксенобиотики, которые изменяют микробиом кишечника [11]

Таким образом, понимание механизмов функционирования генома, эпигенома, их взаимоотношений с факторами окружающей среды повышает точность диагностики заболеваний, позволяет разрабатывать персонализированные функциональные диеты и выявлять среди известных или вновь созданных лекарственных средств те, которые имеют эпигеномную направленность.

Нейроось «микробиота-кишечник-мозг» представляет собой динамическую матрицу тканей и органов, включая желудочно-кишечную микробиоту, иммунные клетки, ткани кишечника, железы, вегетативную нервную систему и головной мозг, которые взаимодействуют сложным разнонаправленным образом через ряд анатомически и физиологически различных систем. Долгосрочные возмущения этой гомеостатической среды могут способствовать прогрессированию ряда нарушений путем изменения физиологических процессов, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нейромедиаторных систем, иммунной функции и воспалительной реакции.

Продолжаются исследования того, что триллионы микробов, населяющих наш кишечник, являются существенным фактором, способствующим психическому здоровью и, в равной степени, прогрессированию нервно-психических расстройств. Экстраординарная сложность экосистемы кишечника и ее взаимодействие с кишечным эпителием для проявления физиологических изменений в головном мозге, влияющих на настроение и поведение. *Homo sapiens* имеет уникальное сообщество микробиоты и здоровой биомикробиоты, которая меняется под воздействием ряда факторов, включая диету, физические упражнения, стресс, состояние здоровья, генетику, «свою полипрагмазию» и т.д.

Современные инструменты и методики эпигенетической, диетической и биомикробиотической защиты здорового старения – это междисциплинарные, межвузовские и межведомственные направления, которые фокусируются на изучении нервной системы и влияния мозга на поведение и мыслительную способность людей [1, 2, 30, 31].

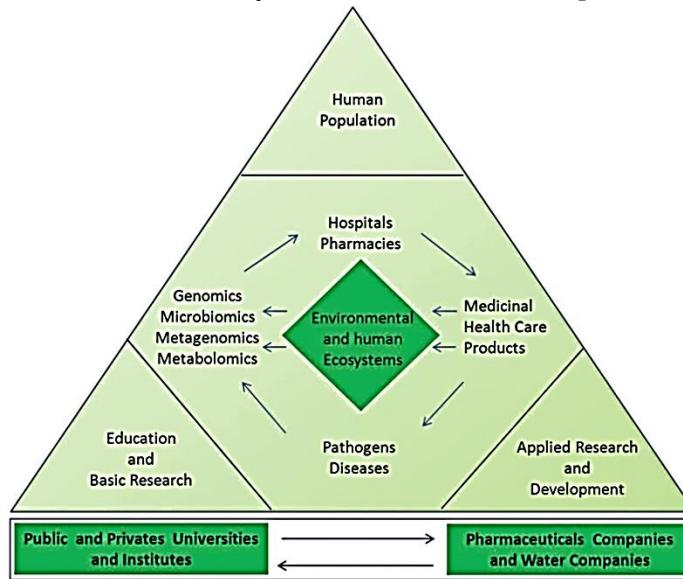


Рисунок 22. Эпигенетическая защита микробиома: мультимодальное, междисциплинарное и межведомственное взаимодействие [43]

Новая ЭПИГЕНЕТИКА *Homo sapiens* управляет взаимодействием эпигенетических механизмов старения и долголетия с биологией, биофизикой, физиологией и факторами окружающей среды в регуляции транскрипции. Старение – это структурно-функциональная перестройка (перепрограммирование) и постепенное снижение физиологических функций организма, которые приводят к возрастной потере профессиональной пригодности, болезням, и к смерти. Понимание причин здорового старения составляет одно из самых проблемных междисциплинарных направлений.

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

Выводы:

Продолжительность жизни человека в значительной степени определяется эпигенетически.

Эпигенетическая информация — обратима, наши исследования дают возможность терапевтического вмешательства при здоровом старении и связанных с возрастом заболеваниях.

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

Искусственный интеллект, нейросети «мозг-микробиота» позволяют управлять взаимодействием генетических и эпигенетических программ старения и здорового долголетия.

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

Мультимодальные инструменты, биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения создают биомаркеры для управления структурой здоровой биомикробиоты и функционального питания, в зависимости от целевых показателей.

Функциональный продукт питания с помощью биомаркеров и технологий искусственного интеллекта является целевой питательной средой как для организма в целом, так и для биомикробиоты в частности.

Хрономедицинские технологии — это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК, и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения.

Факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов, некоторые из них оказывают защитное действие, а другие - вредное.

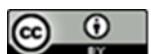
Генетические и эпигенетические факторы: обеспечивающие здоровое старение, долголетие и сверхдолголетие, требуют от человека разумного нового взаимодействия с природой и обществом, и ответственности за будущие здоровые поколения.

Список литературы:

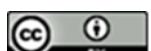
1. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия *Homo sapiens* // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
2. Романчук Н. П., Романчук П. И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
3. Романчук Н. П., 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>
4. 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>
5. Булгакова С. В., Романчук П. И., Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Романов Д. В., Волобуев А. Н. Болезнь Альцгеймера и искусственный интеллект: долговременная персонифицированная реабилитация и медико-социальное сопровождение // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 136-175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/18>
6. 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>
7. 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>



8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. Clarke G, Sandhu K. V., Griffin B. T., Dinan T. G., Cryan J. F., Hyland N. P. Gut reactions: breaking down xenobiotic–microbiome interactions // Pharmacological reviews. 2019. V. 71. №2. P. 198-224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
12. 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>
13. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // ВРАЧ. 2018. Т. 29. №9. С. 17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>
14. Chang C. S., Kao C. Y. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms // Journal of biomedical science. 2019. V. 26. №1. P. 59. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0554-5>
15. Snir S., Farrell C., Pellegrini M. Human epigenetic ageing is logarithmic with time across the entire lifespan // Epigenetics. 2019. V. 14. №9. P. 912-926. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1623634>
16. Wagner W. The link between epigenetic clocks for aging and senescence // Frontiers in genetics. 2019. V. 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00303>
17. West M. D., Sternberg H., Labat I., Janus J., Chapman K. B., Malik N. N., ... Larocca D. Toward a unified theory of aging and regeneration // Regenerative medicine. 2019. V. 14. №9. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0062>
18. Ideraabdullah F. Y., Zeisel S. H. Dietary modulation of the epigenome // Physiological reviews. 2018. V. 98. №2. 3. 667-695. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2017>
19. Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease // International journal of molecular sciences. 2018. V. 19. №11. P. 3425. <https://doi.org/10.3390/ijms19113425>
20. Devaux C. A., Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders // Frontiers in microbiology. 2018. V. 9. P. 1379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01379>
21. Serino M. Molecular paths linking metabolic diseases, gut microbiota dysbiosis and enterobacteria infections // Journal of molecular biology. 2018. V. 430. №5. P. 581-590. doi: 10.1016/j.jmb.2018.01.010
22. Chung H. J., Nguyen T. T., Kim H. J., Hong S. T. Gut Microbiota as a missing link between nutrients and traits of human // Frontiers in microbiology. 2018. V. 9. P. 1510. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01510>
23. Singh P. B., Newman A. G. Age reprogramming and epigenetic rejuvenation // Epigenetics & chromatin. 2018. V. 11. №1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0244-7>
24. Giau V. V., Wu S. Y., Jamerlan A., An S. S. A., Kim S., Hulme J. Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease // Nutrients. 2018. V. 10. №11. P. 1765. <https://doi.org/10.3390/nu10111765>



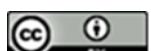
25. Laforest-Lapointe I., Arrieta M. C. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective // *Frontiers in immunology*. 2017. V. 8. P. 788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00788>
26. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластиности // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19. №2. С.97-101.
27. Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластиности головного мозга человека // *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии*. Самара. 2017. С. 371-385.
28. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Нейровизуализация и нейропластиность: инновации в диагностике и лечении // *Бюллетень науки и практики*. 2017. №9(22). С.51-61.
29. 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>
30. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластиность: современные методы управления // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18, №9. С. 92-94.
31. Волобуев А. Н., Захарова Н. О., Романчук Н. П., Романов Д. В., Романчук П. И., Адыширин-Заде К. А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // *Успехи геронтологии*. 2016. №29(3). С. 461-470.
32. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Циркадианная биофизика и нейропластиность // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18. № 8. С. 79-83.
33. Mika A., Fleshner M. Early-life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites // *Immunology and cell biology*. 2016. V. 94. №2. P. 151-157. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.113>
34. Rea I. M., Dellet M., Mills K. I. Living long and ageing well: is epigenomics the missing link between nature and nurture? // *Biogerontology*. 2016. V. 17. №1. P. 33-54. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9589-5>
35. El Aidy S. et al. Microbiome to brain: unravelling the multidirectional axes of communication // *Microbial endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health*. Springer, Cham, 2016. P. 301-336. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0_15
36. Шендеров Б. А. Микроэкологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия // *Вестник восстановительной медицины* 2016. №1. С. 21-28.
37. Олескин А. В., Эль-Регистан Г. И., Шендеров Б. А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов // *Микробиология*. 2016. Т. 85. №1. С. 1-24. <https://doi.org/10.7868/S0026365616010080>
38. Arboleya S. et al. Gut bifidobacteria populations in human health and aging // *Frontiers in microbiology*. 2016. V. 7. P. 1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>
39. Marchesi J. R., Adams D. H., Fava F., Hermes G. D., Hirschfield G. M., Hold G., ... Thomas L. V. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut*. 2016. V. 65. №2. P. 330-339. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
40. Wang H. X., Wang Y. P. Gut microbiota-brain axis // *Chinese medical journal*. 2016. V. 129. №19. P. 2373.
41. Paul B. et al. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases // *Clinical epigenetics*. 2015. V. 7. №1. P. 112. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0144-7>



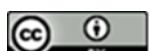
42. Belizário J. E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches // *Frontiers in microbiology*. 2015. V. 6. P. 1050. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>
43. Clarke G. et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ // *Molecular endocrinology*. 2014. V. 28. №8. P. 1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
44. Galland L. The gut microbiome and the brain // *Journal of medicinal food*. 2014. V. 17. №12. P. 1261-1272. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000>
45. Sharkey K. A., Savidge T. C. Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract // *Autonomic Neuroscience*. 2014. V. 181. P. 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.12.006>
46. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара. 2014. 34 с.
47. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function // *Pharmacological Research*. 2013. V. 69. №1. P. 87-113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
48. Lyte M. Microbial endocrinology and nutrition: a perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to-brain communication // *PharmaNutrition*. 2013. V. 1. №1. P. 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2012.11.002>
49. Романчук П. И., Волобуев А. Н., и др. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. 2013. 416 с.
50. 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.
51. Москалев А. А. Генетика и эпигенетика старения и долголетия // *Экологическая генетика*. 2013. Т. 11. №1. С. 3-11.
52. Шендеров Б. А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей // *Вестник восстановительной медицины* 2013. Специальный выпуск. С. 102.
53. Малышев В. К., Романчук П. И. Функциональные продукты питания: инновации в диетологии и кардиологии. М.-Самара. 2012. 248 с.
54. 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.
55. 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.
56. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886.
57. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., и др. Способ нормализации циркадианных ритмов человека. Патент РФ на изобретение 2533965.
58. Романчук П. И. и др. Роль новых механизмов регуляции артериальных сосудов при первичной артериальной гипертонии // *Вестник восстановительной медицины*. 2010. №3(37). С. 34-37.
59. Разумов А. Н., Романчук П. И. и др. Активное долголетие и артериальная гипертония: роль новых медико-генетических механизмов и инноваций восстановительной медицины // *Вестник восстановительной медицины*. 2010. №5(39). С. 2-7.

References:

1. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06> (in Russian).
2. Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I. (2019). Neurophysiology and neurorehabilitation of cognitive disorders and disorders. *Bulletin of Science and Practice*. 5(11). 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19> (in Russian)
3. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08> (in Russian)
4. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Davydkin, I. L., & Bulgakova, S.V. (2019). Memory impairment in Alzheimer's disease. *Vrach*, (6) 10-13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-02> (in Russian)
5. Bulgakova, S. V., Romanchuk, P. I., Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., Romanov, D. V., & Volobuev, A. N. (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).
6. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of science and practice*, 5(6). 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16> (in Russian).
7. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Clinical and Biophysical Principles of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Treatment. *Bulletin of Science and Practice*, 5(5), 57-72. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08>. (in Russian)
8. Volobuev, A. N., & Romanchuk, P. I. (2019). Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Bulletin of science and practice*, 5(4). 76-102. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08> (in Russian)
9. Volobuev, A. N., Romanchuk, P. I., & Bulgakova, S. V. (2019). Neural Network "brain-microbiota": regulation of "visceral" brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of science and practice*, 5(2). 33-52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>.
10. Treneva, E., Bulgakova, S., Romanchuk, P., Zakharova, N., & Sirotko, I. (2019). The Brain and Microbiota: Neuroendocrine and Geriatric Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(9), 26-52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03> (in Russian)
11. Clarke, G., Sandhu, K. V., Griffin, B. T., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Hyland, N. P. (2019). Gut reactions: breaking down xenobiotic–microbiome interactions. *Pharmacological reviews*, 71(2), 198-224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
12. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of "Information hunger" in peri-and postperinatal period. *Vrach*, (8), 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08> (in Russian)
13. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V. & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the over-stimulation of the brain structures. *Vrach*, (9) 17-20. doi:10.29296/25877305-2018-09-04 (in Russian)
14. Chang, C., Kao, C. (2019) Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *J Biomed Sci* 26, 59. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0554-5>
15. Snir, S., Farrell, C., & Pellegrini, M. (2019). Human epigenetic ageing is logarithmic with time across the entire lifespan. *Epigenetics*, 14(9), 912-926. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1623634>



16. Wagner, W. (2019). The link between epigenetic clocks for aging and senescence. *Frontiers in genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00303>
17. West, M. D., Sternberg, H., Labat, I., Janus, J., Chapman, K. B., Malik, N. N., ... & Larocca, D. (2019). Toward a unified theory of aging and regeneration. *Regenerative medicine*, 14(9), 867-886. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0062>
18. Iderabdullah, F. Y., & Zeisel, S. H. (2018). Dietary modulation of the epigenome. *Physiological reviews*, 98(2), 667-695. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2017>
19. Tiffon, C. (2018). The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3425. <https://doi.org/10.3390/ijms19113425>
20. Devaux, C. A., & Raoult, D. (2018). The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. *Frontiers in microbiology*, 9, 1379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01379>
21. Serino, M. (2018). Molecular paths linking metabolic diseases, gut microbiota dysbiosis and enterobacteria infections. *Journal of molecular biology*, 430(5), 581-590. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.01.010>
22. Chung, H. J., Nguyen, T. T., Kim, H. J., & Hong, S. T. (2018). Gut Microbiota as a missing link between nutrients and traits of human. *Frontiers in microbiology*, 9, 1510. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01510>
23. Singh, P. B., & Newman, A. G. (2018). Age reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Epigenetics & chromatin*, 11(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0244-7>
24. Giau, V. V., Wu, S. Y., Jamerlan, A., An, S. S. A., Kim, S., & Hulme, J. (2018). Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease. *Nutrients*, 10(11), 1765. <https://doi.org/10.3390/nu10111765>
25. Laforest-Lapointe, I., & Arrieta, M. C. (2017). Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. *Frontiers in immunology*, 8, 788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00788>
26. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity // Health & education in the XXI century, 19(2). 97-101. (in Russian).
27. Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2017). Gerontological and geriatric aspects of neuroplasticity of the human brain. Clinical and fundamental aspects of gerontology. Samara. 371-385.
28. 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)
29. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., Volobuev, A. N. (2017). From electroencephalography to positron emission tomography: hybrid and combined methods of cognitive brain control. *Health and education in the XXI century*, 19(28). 2-8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-8-2-8> (in Russian)
30. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern methods of management. *Health & education in the XXI century*, 18(9). 92-94. (in Russian).
31. Volobuev, A. N., Zakharova, N.O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk, P. I., & Adyshirin-Zade K. A. (2016). Modern principles in analysis of geriatric medicine. *Advances in gerontology*, 29(3). 461-470. (in Russian)
32. Volobuev, A. N., Romanchuk, N. P., & Pyatin, V. F. (2016). Circadian Biophysics and neuroplasticity. *Health & education in the XXI century*, 18(8). 79-83. (in Russian).



33. Mika, A., & Fleshner, M. (2016). Early-life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites. *Immunology and cell biology*, 94(2), 151-157. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.113>
34. Rea, I. M., Dellet, M., & Mills, K. I. (2016). Living long and ageing well: is epigenomics the missing link between nature and nurture?. *Biogerontology*, 17(1), 33-54. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9589-5>
35. El Aidy, S., Stilling, R., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Microbiome to brain: unravelling the multidirectional axes of communication. In *Microbial endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health* (301-336). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0_15
36. Shenderov, B A. (2016). Microecological epigenetics of stress, disease, health and longevity. *Journal of Restorative Medicine*, 1. 21-28.
37. Oleskin, A B, El-Registran G I, Shenderov B A. (2016). Role of neuromediators in the functioning of the human microbiota: "Business talks" among microorganisms and the microbiota-host dialogue. *Microbiology*, 85(1). 1-24. <https://doi.org/10.7868/S0026365616010080>
38. Arboleya, S., Watkins, C., Stanton, C., & Ross, R. P. (2016). Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Frontiers in microbiology*, 7, 1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>
39. Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G., ... & Thomas, L. V. (2016). *The gut microbiota and host health: a new clinical frontier*. *Gut*, 65(2), 330-339. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
40. Wang, H. X., & Wang, Y. P. (2016). Gut microbiota-brain axis. *Chinese medical journal*, 129(19), 2373. Wang, H. X., & Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese medical journal*, 129(19), <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>
41. Paul, B., Barnes, S., Demark-Wahnefried, W., Morrow, C., Salvador, C., Skibola, C., & Tollefsbol, T. O. (2015). Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clinical epigenetics*, 7(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0144-7>
42. Belizário, J. E., & Napolitano, M. (2015). Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in microbiology*, 6, 1050. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>
43. Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology*, 28(8), 1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
44. Galland, L. (2014). The gut microbiome and the brain. *Journal of medicinal food*, 17(12), 1261-1272. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000>
45. Sharkey, K. A., & Savidge, T. C. (2014). Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. *Autonomic Neuroscience*, 181, 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.12.006>
46. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Rannyyaya diagnostika kognitivnykh narushenii. Samara. 34. (in Russian).
47. Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 69(1), 87-113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
48. Lyte, M. (2013). Microbial endocrinology and nutrition: a perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to-brain communication. *PharmaNutrition*, 1(1), 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2012.11.002>

49. Romanchuk, P. I., & Volobuev, A. N. (2013). Active longevity: biophysics of the genome, nutrigenomics, nutrigenetics, revitalization. 416. (in Russian)
50. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. (2013). Some principles of selection of drugs in combination drug therapy of primary arterial hypertension. *Vrach*, (3). 49-51. (in Russian)
51. Moskalyov, A. A. (2013). Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Ecological genetics*, 11(1). 3-11.
52. Shenderov, B. A. (2013). The role of nutrition and intestinal microflora in programming and implementing the epigenoma of healthy and sick people. *Journal of Restorative Medicine; Special release*, 102.
53. Malyshev, V. K., & Romanchuk, P. I. (2012) Functional food products: innovations in dietology and cardiology. Moscow-Samara. 248.
54. 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).
55. Romanchuk, N. P. Romanchuk, P. I., & Malyshev, V. K. Product diet, preventive and functional nutrition for chronic cerebral ischemia. Patent 2489038. (in Russian)
56. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. Method of assessment of age-related changes in cardiovascular system. Patent 2485886. (in Russian).
57. Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P., & Romanchuk, P. I., Sposob normalizatsii tsirkadiannykh ritmov cheloveka. Patent RF na izobretenie 2533965. (in Russian).
58. Romanchuk P.I. et al. (2010). Role of new mechanisms of arterial vascular regulation in primary arterial hypertension. *Bulletin of restorative medicine*. 3(37). 34-37.
59. Razumov A. N., & Romanchuk P. I. (2010). Active longevity and arterial hypertension: the role of new medical and genetic mechanisms and innovations in restorative medicine. *Bulletin of restorative medicine*, 5(39). 2-7.

Работа поступила
в редакцию 08.01.2020 г.

Принята к публикации
14.01.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>

Cite as (APA):

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

