ГЕРОНТОЛОГИЯ

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ 120 ЛЕТ

ВИТАЛИЙ СЕРГЕЕВИЧ КАМЕНКОВ

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	**3**
ЕДИНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ	**4**
СОЦИАЛЬНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ	**5**
ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ	**15**
МОРФОЛОГИЯ КЛЕТКИ И БИОМАРКЕР СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	**26**
ТРАНСВИДАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СПЕКТРОВ	**60**
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ГЕРОНТОЛОГИИ	**83**
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ	**107**
КАРДИОРИТМ И ГЕНЕТИКА	**114**

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская инженерия – совокупность знаний о биотехнологии и социально-экономических процессах. Медицинская инженерия отвечает на вопросы трансвидации терапевтических спектров в той области, что физика энергетического спектра является фоном воздействия на организм человека, формируя устойчивое физиологическое состояние через электрификацию – возбуждение электрического тока на приемнике. Приемником в данном случае выступает организм человека, где формирование переменного электрического тока через омега-спектр частотной модуляции митогенетического луча приводит к нормализации психофизиологических процессов. Лекарственный спектр трансвидации означает воздействие на центральную нервную систему и лечение дистрофии. Дистрофия является ключевой проблемой биотехнологии, так как формирование клеточного процесса метаболизма обмена веществ приводит к тому, что дефицит питания клетки имеет широкий спектр – от старения до скорости репаративной регенерации, включая новообразования из-за отсутствия нормы значений изоэлектрических точек аминокислот, которые являются основанием нуклеотидов в ДНК хромосом.

И, наконец, психологическая фаза. Это модель когнитивного процесса населения в области хозяйства, где под хозяйством подразумевается от предприятия до личного подсобного хозяйства. Единая технология является унимодальным подходом к области факторов экономики цифровых решений, включая технологию. Ранее, при плановой экономике присутствовал только фактор производства предприятия, что делало экономику замкнутым процессом, способным к восприятию и к зависимости от внешних факторов. Экономика цифровых решений технологии приводит к устойчивости процесса от внешних факторов, что в условии современных незаконных санкций в отношении России делает экономику независимой.

Медицинская инженерия отвечает на два ключевых вопроса воздействия на каждого конкретного гражданина России:

1) Индекс здоровья,
2) Уровень дохода гражданина России.

Это значит, что совокупность физических и психологических факторов медицинской инженерии определяет качество и уровень жизни населения.

ЕДИНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Концепция: пусть задан некоторый объект α трансгрессии в гильбертовом пространстве, для которого выполняется условие сюрьективности. Над объектом α задан функционал $Y=(y_1,\ldots,y_n)$, который отражает множество операций над объектом.

Кинетическая система: множество объектов α_j образуют ориентированный граф со связями γ между объектами так, что образуется узел ($\exists\alpha;\gamma$ полно). Данная кинетическая система применяется в SET-пространстве (S социум, E экономика, T технология), также в безопасности суверенитета России как множество ID граждан, для которого выполняется функция энцефалограммы СМАРТ $A(x)=(x-a_n)\ldots(x-a_0)$, где при отрицательном значении корня функции A(x) становится определенным антисоциальное действие.

Экономика: экономика при концепции единой технологии имеет следующий аспект. Известно, что интегральное значение экономической функции $e(x,t)=a(t)x+b(t)$, где a(t) инвестиция, x прибыль от коммерческой активности, b(t) капитализация. Причем, инвестиция обратно пропорциональна кредиту, где при росте стоимости заемных денег кредита растет инфляция, при росте инвестиции стоимость заемных денег снижается, инфляция снижается. Дифференциал – пошаговое приращение, за счет которого интегральное значение e(x,t) увеличивается за счет увеличения человеческого капитала, в основе которого лежит информация. Поэтому, при развитии исследований и разработок информация определяет знание, которое есть ответ глубиной H на прецедент Q. То есть, каждая Q(H) увеличивает стоимость человеческого капитала.

Технология: совокупность Q(H), которая определяет порядок и строение кинетической системы в различных областях медицинской инженерии, где биотехнология относится к здоровой продолжительности жизни, кибернетика определяет порядок и Законы социального государства, к которому относится Российская Федерация.

Социум: социальный институт, в котором превалирует духовное начало, как основа здорового и правового образа жизни. В социуме имеет место психология «Я в обществе», что определяет гештальт как совокупность коммуникаций в коллективе, определяя глубину знания H на прецедент Q в бесконечной области связей ($\exists\alpha;\gamma$ полно).

СОЦИАЛЬНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Предел
Число А называется пределом функции f в точке t_0, если для любого $\varepsilon>0$ существует $\delta>0$, что для всех t удовлетворяющих неравенству $\lvert t-t_0\rvert<\delta$, $t\neq t_0$, выполняется $\lvert f(t)-A\rvert<\varepsilon$. Предел в смысле определения Коши обозначается $\lim\limits_{t\to t_0} f(t)$.

Производная функции
Пусть функция $y=f(t)$ определена в некоторой окрестности точки t_0 и пусть t – произвольная точка этой окрестности. Если отношение $\frac{f(t)-f(t_0)}{t-t_0}$ имеет предел при $t\to t_0$, то этот предел называется производной функции $f(t)$ в точке t_0 и обозначается $f'(t)=\lim\limits_{t\to t_0}\frac{f(t)-f(t_0)}{t-t_0}$

Гильбертово пространство
Векторное пространство H над полем комплексных (или действительных) чисел вместе с комплексной (действительной) функцией (x,y), определенной на $H\times H$ и обладающей следующими свойствами. 1) $(x, x)=0$ в том и только в том случае, если $x=0$; 2) $(x, x)\geqslant 0$ для всех $x\in H$; 3) $(x+y, z)=(x, z)+(y, z)$, $x, y, z\in H$; 4) $(\alpha x, y)=\alpha(x, y)$, $x, y\in H$, α – комплексное (действительное) число; 5) $(x, y)=\overline{(y, x)}$, $x, y\in H$; 6) если $x_n\in H$, $n=1, 2, \ldots$ и если $\lim\limits_{n, m\to\infty}(x_n-x_m, x_n-x_m)=0$, То существует такой элемент $x\in H$, что $\lim\limits_{n\to\infty}(x-x_n, x-x_n)=0$;

Граф
Множество V вершин и набор E неупорядоченных и упорядоченных пар вершин; обозначается граф через $G(V, E)$ Неупорядоченная пара вершин называется ребром, упорядоченная пара - дугой. Граф, содержащий только ребра, называется неориентированным; граф, содержащий только дуги, - ориентированным. Пара вершин может соединяться двумя или более ребрами (дугами одного направления), такие ребра (дуги) называются

кратными. Дуга (или ребро) может начинаться и кончаться в одной и той же вершине, такая дуга (ребро) называется петлей.

Кинетическая система
Модель кинетической системы может быть определена для любой системы, имеющей внутренние связи между входящими в нее объектами и правилами взаимодействия между объектами. Сама система может открытой, то есть учитывающей внешние влияющие факторы, или закрытой, то есть не воспринимающей внешние факторы. Кроме того, для любой кинетической системы справедливо наличие состояния устойчивости, то есть такого состояния, при котором любые отклонения от устойчивого состояния, приводящие к разбалансированию системы, неизменно приводит обратно к состоянию устойчивости. При этом когнитивность для системы является ее свойством, то есть отклоняющие от устойчивого состояния систему факторы могут быть входящими элементами самообучения системы или игнорироваться. В любом случае, независимо от того, является ли когнитивной система или нет, для нее справедлива обработка сигнала возбуждения внутреннего или внешнего. Из определения кинетической системы следует два обстоятельства: - справедливо при поступлении возбуждающего сигнала возбуждение элемента, на который приходится возмущение, и возмущение всей кинетической системы в целом в значительной или нет степени, в зависимости от возбуждающего сигнала; - справедливо наличие структуры связи между элементами в кинетической системе, определяющей правила возбуждение системы при возбуждении элемента при поступлении на него возбуждающего сигнала.

Исходя из определений, возможно составить порядок математики Платформы России. В гильбертовом пространстве задается система координат (x, y), которая имеет множество точек, предел которых стремится слева и справа, при том, что точки являются вершинами ориентированного графа кинетической системы. Тогда возможно дать определение отрасли – кинетическая система (элемент, связь) по точкам хозяйства отрасли при промышленной кооперации по каналам поставок.

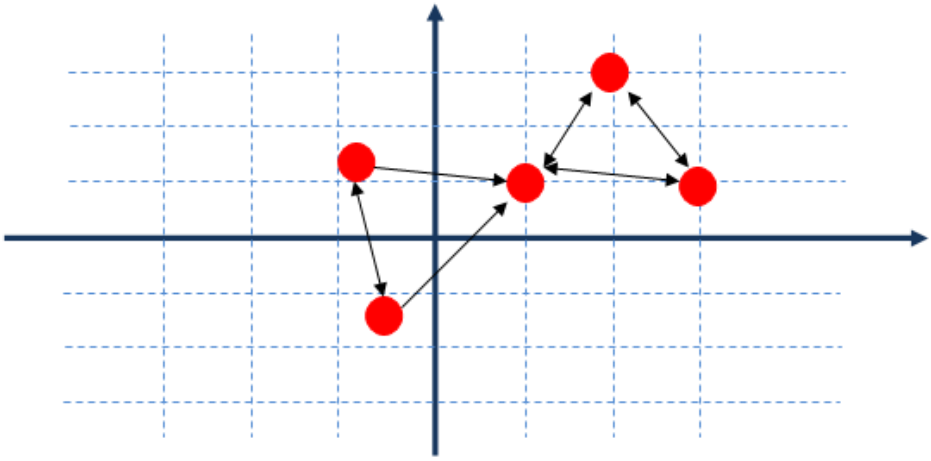


Рис. Кинетическая система

Введем трансгрессию $\vec{\tau} = \left(\frac{df(x)}{dx} + \int_0^{+\infty} f(x)dx\right)\vec{n}$, где $a(x) = \frac{df(x)}{dx}$ дифференциальный элемент математического объекта, $b(x) = \int_0^{+\infty} f(x)dx$ интегральный элемент математического объекта.

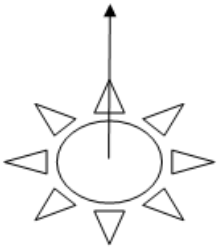


Рис. Трансгрессия

Исходя из определения трансгрессии, где трансгрессия – математический объект с межобъектными связями и внутренней коммуникацией, что определимо как b(x) и a(x) соответственно, описывает внутреннее строение хозяйства и связи между индивидуумами.

Логика субъекта Российской Федерации составляет конструктивную модель хозяйствования субъекта России, дифференцированного по муниципалитетам, состоящих из населенных пунктов с хозяйствами. Для городской агломерации справедливо деление на районы с муниципальной диверсификацией поточечной многоэтажной застройкой с квартирами.

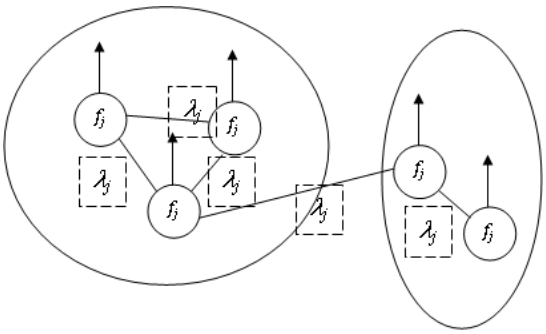


Рис. Нейронная сеть

Введем базовую функцию нормального распределения $f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$, где μ математическое ожидание, σ среднеквадратичное

отклонение. Нормальное распределение *f(x)* используется для анализа биологических систем в математическом аппарате.

Тогда возможно положить:

- $a(x) = \frac{df(x)}{dx}$ – процесс гражданина РФ,
- $b(x) = \int_0^{+\infty} f(x)dx$ - процесс хозяйств муниципалитета субъекта РФ.

Структура строения муниципалитета (административно-территориальное подчинение согласно Федеральному Закону №131) определяет социально-экономическое управление и подчинение элементов муниципалитета:

Рис. Логика социально-экономической модели

Под объектом выступает как и предприятие, так и личное подсобное хозяйство, которые в совокупности определяют экономическое направление и социальное направление соответственно.

Человеческий капитал территории — это интенсивный производительный фактор экономического развития, развития общества и семьи, включающий образованную часть трудовых ресурсов, знания, инструментарий интеллектуального и управленческого труда, среду обитания и трудовой деятельности, обеспечивающие эффективное и рациональное функционирование человеческого капитала как производительного фактора развития.

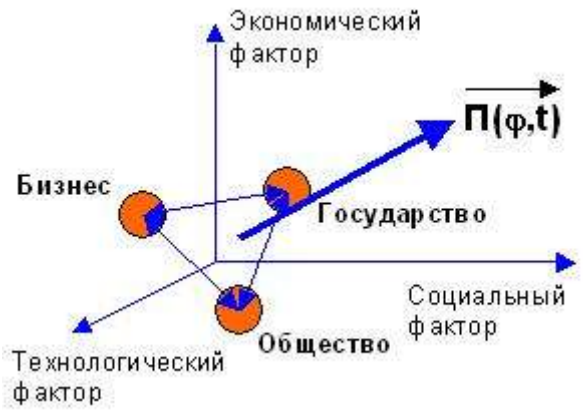


Рис. Система координат территории

Стратегическое планирование вектора муниципалитета определяется Федеральным Законом №172 «О стратегическом планировании в Российской Федерации» в соответствии с SET-анализом территории.

	Общество	Бизнес	Государство
Социальный фактор	Программы социального развития территории и социальные индикаторы	Уровень социальной ответственности	Нормативно-правовые акты программы социальной поддержки населения
Экономический фактор	Уровень экономического состояния общества	Стратегические отраслевые направления развития территории	Предоставление муниципальным управлением услуг для предпринимательства и мониторинг территориального развития
Технологический фактор	Программы повышения квалификации и образования в области новых технологий	Трансферт и развитие на территории новых и уже существующих технологических процессов	Стратегическое планирование в технологическом развитии социально-экономического направления

При этом следует учитывать, что при проектировании вектора муниципалитета, который как вектор в ортонормированном базисе в SET-пространстве, каждое из значений по осям соответствует факторам, а коэффициент инфраструктуры $\varepsilon_0 \in [0;1]$ и вычисляется как:

Параметр коэффициента инфраструктуры	Вес
Электрификация	ω_1
Газификация	ω_2
Телекоммуникация	ω_3
Водопровод	ω_4
Водоотвод	ω_5
Маршрутные перевозки	ω_6
Торговля продуктами питания и предметами первой необходимости	ω_7
Итого $\varepsilon_0 = \sum_i \omega_i = 1$	

С учетом численного значения коэффициента инфраструктуры, который может быть дополнен дополнительными значениями, рассчитываются координаты в пространстве факторов вектора муниципалитета:

Фактор	Общество	Бизнес	Государство
Социальный фактор	Стоимость потребительской корзины (руб.) $\varepsilon_0 S_S$.	Объем социальных программ на душу населения (руб.), $\varepsilon_0 B_S$	Уровень адресной социальной поддержки и защиты (руб.), $\varepsilon_0 G_S$
Экономический фактор	Среднедушевой объем депозита (руб.), $\varepsilon_0 S_E$	Среднедушевой доход населения (руб.), $\varepsilon_0 B_E$	Валовый продукт на душу населения (руб.), $\varepsilon_0 G_E$
Технологический фактор	Объем инвестиций в технологическое развитие (руб.) $\varepsilon_0 S_T$	Стоимость технологии на душу населения (руб.), $\varepsilon_0 B_T$	Уровень компетенции образования (руб), $\varepsilon_0 G_T$

Ориентированный граф взаимосвязей отраслей между собой, где каждая отрасль имеет полином из корней, где корень удельный вес показателя отрасли $(x - a_1)(x - a_2) \dots (x - a_n) = b_1 x^n + \cdots + b_{m-1} x + b_m = 0$.

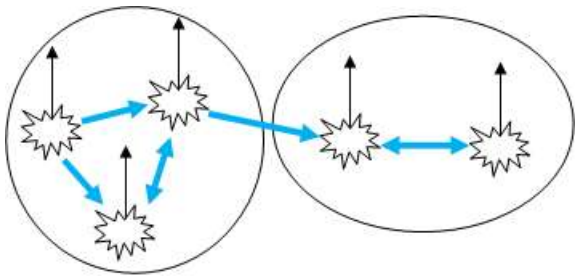
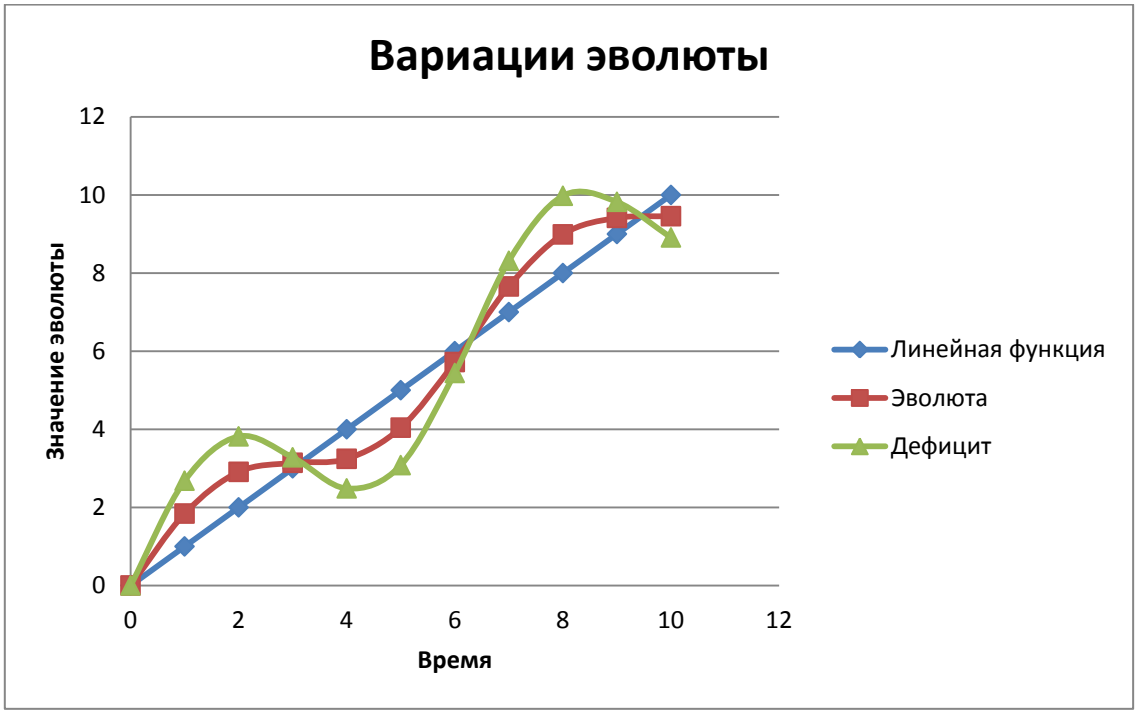


Рис. Нейронная сеть объектов трансгрессии

Каждое ориентированное ребро имеет значение времени перехода из вершины А в вершину В. Таким образом, для временного ряда существует характеристическая функция эволюты ориентированного графа отраслей $f(t) = a(t)t + b(t)sin(t)$.



Любая отрасль состоит из хозяйств, поэтому полином отрасли можно представить как синергию хозяйств для отрасли и диверсификации по хозяйствам. Таким образом, трансгрессия отрасли $(x - a_1) \dots (x - a_n) = \int g(t)dt + \sum \frac{dg(t)}{dt} = 0$. Каждое хозяйство имеет уникальный идентификационный номер, поэтому в случае нарушения функционирования отрасли происходит автовозврат по хозяйствам.

Система ориентированного графа имеет конечный ориентир продолжительности жизни и капитала гражданина России. За счет распределения времени функции гражданина между активами возможно перераспределение занятости и высвобождение времени для новой

экономической функции, что приводит к увеличению ВВП в конечном итоге. То есть 24 часа $= (t - q_1) \dots (t - q_k) = (t - p_1) \dots (t - p_l), l > k$.

Карточка населенного пункта

Населенный пункт	дер. Агафониха
Год основания	1570
Староста	Иванова Ольга
Специализация	сельское хозяйство

Электричество	Газификация	Телефон	Водопровод	Водоотвод
☑	☐	☑	☐	☐

Сведения о территории, в т.ч. пожарные пруды и колодцы общего пользования (всего 255 символов)	протяженность - 200м.
План развития населенного пункта (всего 255 символов)	водопровод

Статистика населенного пункта

Количество хозяйств	Количество земельных участков	Число жителей	Количество социально-экономических активов	Количество рабочих мест
5 (просмотр)	5 (просмотр)	2 (просмотр)	3 (просмотр)	17

Демография

Количество жителей нетрудоспособного возраста	Количество жителей трудоспособного возраста	Количество жителей пенсионного возраста
0	1	1

Сохранить

Хозяйство является ключевым объектом инфраструктуры, которое по определению трансгрессии имеет значение уникального идентификационного номера ID, что позволяет рассматривать хозяйство социального, экономического и инфраструктурного свойства как ключевой объект управления территорией. Хозяйство входит в населенный пункт сельской местности и квартал городской застройки, как элемент производственной территории. При перераспределении времени занятости ведения хозяйства достигается возможность увеличения производства хозяйства, при том что развитие отрасли дает доступную технологию.

Существует экосистема субъекта РФ, как обеспечение продукцией и услугами населения малых населенных пунктов (сел, деревень, хуторов и т.д.), где число жителей в зимний период не превышает 10 человек. Задача в круглогодичном обеспечении подобных населенных пунктов. Так, очевидно, будет мобильная группировка социальных продуктов и медицинского обеспечения.

Исходя из позиции экономического развития через региональный бренд, становится задача кооперации производства в каждом муниципалитете области и создания новых производственных площадей. Поскольку, в Тверской области развито машиностроение, то логично будет поддержка машиностроения через создание кооперированных цепочек поставок.

Также, маркетинг рынка бренда Тверской области имеет определение цена-качество для машиностроительной продукции. Например, проверка ОТК продукции имеет ряд параметров качества, включая сервисное обслуживание. Тогда для продукции существует интегральный показатель качества:

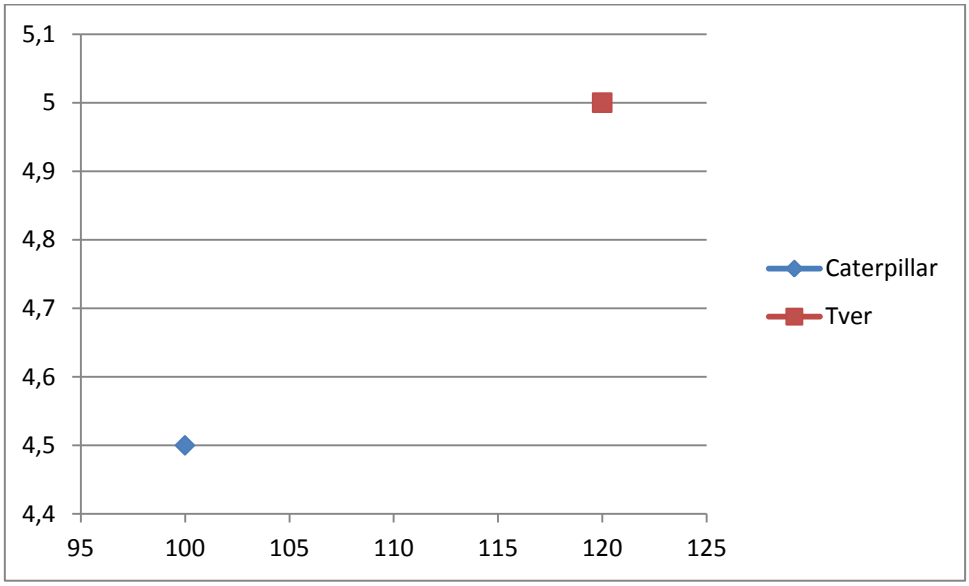


Рис. 4. Позиционирование цена-качество торговых марок

На примере сравнения (см. рис.4) торговая марка «Caterpillar» имеет соотношение цена-качество (4.5;100 руб.), торговая марка «Tver» имеет соотношение цена-качество (5;120 руб.). Очевидно, что при разнице стоимости продукции марки «Tver» в 20 рублей, имеет преимущество сервисное обслуживание, которое отсутствует у марки «Caterpillar».

Очевидно, что при экосистеме снабжения каждого населенного пункта и региональном бренде, с учетом зависимости здоровья жителя субъекта РФ, где интеллектуальный капитал расширяется до индекса здоровья, человеческий капитал будет рассматриваться как (индекс здоровья, среднедушевой доход) по каждому из муниципалитетов субъекта РФ.

Концепция территории строится исходя из планирования интегральных показателей, распределенных до конечных точек. Точки по форматам

консолидируются в каналы, где канал – производственно-аналитическое направление взаимодействий компании с партнерами в канале.

Нормативы стандарта	**Ед. измерения**	**Нормативные значения**		**Базовое значение**
		Гарант.	**Целевое/ Прогнозное**	
1	2	3	4	5
Формат канала				
Пешеходная доступность до учреждения от места жительства	Минут	макс. 10	8	н/д
Количество учреждений на город	ед.	н/д	н/д	н/д
Количество учреждений на район города	ед.	н/д	н/д	н/д
Количество учреждений на пригородный район (населенный пункт)	ед.	н/д	н/д	н/д
Пропускная способность:		н/д	н/д	н/д
Обеспеченность площадью	Кв.м. на 1000 чел.	н/д	н/д	н/д
Обеспеченность местами	Мест на 100 чел.	н/д	н/д	н/д
Количество учреждений, оборудованных для посещений лиц с ограниченными возможностями, в % к общему числу	%	н/д	н/д	н/д

Аналитическая карта агломерации (регион | муниципалитет | поселение) по населенным пунктам:

ОКВЭД	Кол-во н.п.						
	Мега > 500 чел.	Макро 100-500 чел.	Мезо 50-100 чел.	Мини 10-50 чел.	Микро < 10 чел.	Дачный поселок	Городской округ
1	2	3	4	5	6	7	8

*) Для медико-биологических служб также будет показатель максимального времени реагирования

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ

Индекс здоровья рассматривается как:

Таблица. Индекс здоровья

Дисциплина	Удельный вес	Показатель	Значение
Сердечно-сосудистая система	20%	α_1	$0{,}2\alpha_1$
Нервная система	20%	α_2	$0{,}2\alpha_2$
Иммунология	15%	α_3	$0{,}15\alpha_3$
Онкология	15%	α_4	$0{,}15\alpha_4$
Кровообразование	10%	α_5	$0{,}1\alpha_5$
Пищеварительная система	10%	α_6	$0{,}1\alpha_6$
Мочевыделительная система	5%	α_7	$0{,}05\alpha_7$
Опорно-двигательный аппарат	5%	α_8	$0{,}05\alpha_8$
Итого			Σ

Показатель α значения состояния здоровья системы жизнедеятельности лежит в диапазоне (0,100]. Таким образом, альфа-модель при гранации есть индекс здоровья IH=100. Линейка значения от 0 до 100 включительно делится на 10 секторов, которые делятся как от «альфа-модели» 10 сектора до «опасно летального» 1 сектора.

Исходя из муниципального деления территории субъекта Российской Федерации и формы производственной системы, возможно представить отрасль здравоохранения региона как плоскость с ортогональной системой координат (индекс здоровья, продолжительность жизни).

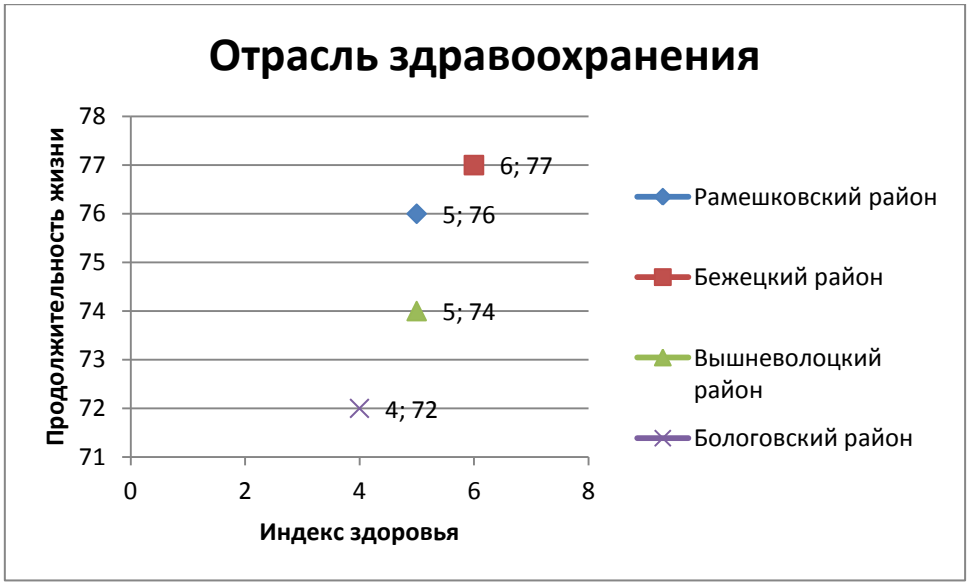


Рис. Пример отрасли здравоохранения Тверской области

Каждый государственный актив здравоохранения имеет показатели финансово-хозяйственной деятельности. К таким активам относятся число госпитализаций, оборот ОМС, объем инвестиций.

Таким образом, возможно привести в качестве примера гистограмму для указанных районов в примере отрасли здравоохранения Тверской области:

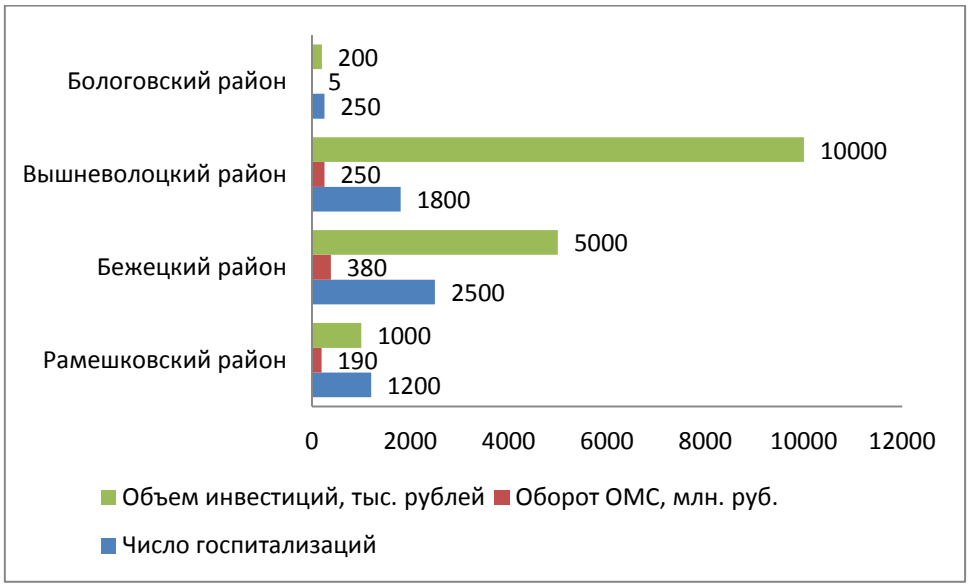


Рис. Пример KPI отрасли здравоохранения Тверской области

Актив здравоохранения при MRP-системе выступает интеллектуальным центром разработки медицинской продукции во взаимодействии с производителем. Актив здравоохранения является точкой опыта по специализации, где компетенция становится инвестицией.

Исходя из диверсификации здравоохранения и возрастной градации возможно составить таблицу стратегического планирования в субъекте Российской Федерации:

Рамешковский район Тверской области Российской Федерации	Юнивельный период	Пубертатный период	Период старения
Население, чел.	1200 чел.	8500 чел.	5000 чел.
Средняя стоимость услуг по ОМС, тыс. руб.	16 000 руб.	16 000 руб.	112 000 руб.
Оборот, млн. руб	19,2 млн. руб.	160 млн. руб.	560 млн. руб.
Численность активов здравоохранения, ед.	10 ФАП		
Рождаемость, чел/год	100 чел.		
Смертность, чел/год	1 чел.	100 чел.	200 чел.
Госпитализация, чел/год	50 чел.	2000 чел.	1000 чел.
НИОКР, млн руб.	0	0	5 млн. руб.

Производство, руб:			
- Оборудование	0		
- Фармакология	10 000 руб.	200 000 руб.	50 000 руб.

Таким образом, за счёт диверсификации расходных материалов фармацевтического назначения и медицинского оборудования формируется лист спецификации производственных заказов, исходя из показателей индекса здоровья.

Введем базовую функцию нормального распределения $f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$, где μ математическое ожидание, σ среднеквадратичное отклонение. Нормальное распределение *f(x)* используется для анализа биологических систем в математическом аппарате.

Тогда возможно положить:

- $a(x) = \frac{df(x)}{dx}$ – клеточный процесс,
- $b(x) = \int_0^{+\infty} f(x)dx$ - процесс жизнедеятельности организма.

Введем трансгрессию $\vec{\tau} = \left(\frac{df(x)}{dx} + \int_0^{+\infty} f(x)dx\right)\vec{n}$, где $a(x) = \frac{df(x)}{dx}$ дифференциальный элемент математического объекта, $b(x) = \int_0^{+\infty} f(x)dx$ интегральный элемент математического объекта.

Здравоохранение рассматривается как производственная система f(x(t),y(t)), где x(t) функция состояния индекса здоровья, y(t) продолжительность жизни. Выражение трансгрессии $\frac{dr(t)}{dt} + \int r(t)dt$ описывает интегральную характеристику дифференциальных элементов, откуда можно положить $x(t) = \frac{dr(t)}{dt}$, $y(t) = \int r(t)dt$. Тогда, исходя из описания системы, возможно положить на осях координат (x,y) точки аналитики временного ряда с расстоянием модуля вектора человеческого капитала $f = \sqrt{x^2(t) + y^2(t)}$.

Применяя волновое уравнение *f(t)=A(t)Sin(wt-s),* где *A(t)* модуляция такта биоритма периода времени, имеем скользящее из ионного градиента. Так как протонный канал используется для формирования оптического спектра положения L,D изомеров для молекулярной электронной оболочки, то для f(t) возможно записать уравнение Дирака для свободной частицы $i\square\frac{df(t)}{dt} = f(t)\sum_{i=1}^{N}(\varepsilon_0 c^2 q_i + \varepsilon_0 q_i p_i)$, где q координаты, p импульс. Тогда такт

биоритма организма, исходя из трансгрессии $\vec{\tau} = \left(\frac{df(t)}{dt} + \int_0^{2\pi} f(t)dt\right)\vec{n}$, будет иметь скользящее, где *f(t)* омега-спектр.

Функция $f(x) = erf\left(\lim_{x\to x_0}\left(sup\left(\frac{1}{\delta\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\delta}\right)^2}\right)\right)\right) \to 0$, как функция ошибки предела точного верхнего предела нормального распределения Гаусса определяет возможность представления через частные дифференциалы ряд Тейлора, так как частные дифференциалы являются необходимым условием функции ошибки erf.

Индекс здоровья рассчитывается по таблице теории рангов, где удельный вес является значением важности в системе жизнедеятельности организма. Значение индекса здоровья является системой здоровья органа и ткани организма. Таким образом, присутствует фактор корреляции между органами и тканями для индекса здоровья.

MRP-система актива здравоохранения включает в себя технологическую операцию на оборудовании при стоимости ОМС. Технологическая операция есть совокупность цепочки добавленной стоимости с тем учетом, что добавленная стоимость к оценке финансовой схеме оплаты медицинским работникам норма/час.

Добавленная стоимость есть совокупность стоимости медицинских изделий на рынке в зависимости от субъекта Российской Федерации. Так, перевязочный материал в Москве 250 рублей, в Тверской области 100 руб.

Рис. Пример экономики медицины по хирургии

Кибернетика организационного процесса представляет собой передаточную функцию:

Полином X(t) – вход ⇒ X(p)

Полином Y(t) – выход ⇒ Y(p)

Передаточная функция системы:

$$\frac{Y(p)}{X(p)} = \frac{A(p)}{B(p)}, \text{ где}$$

$$A(p) = a_n p^n + \cdots + a_1 p^1 + a_0,$$

$$B(p) = b_m p^m + \cdots + b_1 p^1 + b_0, n \leq m.$$

Таблица №1. Пример цены на технологический процесс

Ресурс	X(t) – вход	Элемент	Y(t) – выход
Обращение	Законодательство	Стационар	16000 руб.
		Амбулатория	2500 руб.
		Диспансеризация	10000 руб.
		Скорая помощь	5000 руб.
		Фельдшер ФАП	2500 руб.

Цены в таблице №1 приведены условно. Очевидно, что для каждого субъекта Российской Федерации стоимость будет отличаться. Сравнение по экономике, при условии минимальной стоимости для технологической операции со снижением доступности по индексу здоровья реанимационно-хирургических вмешательств, будет выглядеть:

$$E = \sum_{n=1}^{5} Y_j(t) n_j$$

Где n_j есть количество пациентов по элементам технологического процесса для выхода из передаточной функции.

Концепция территории строится исходя из планирования интегральных показателей, распределенных до конечных точек. Точки по форматам консолидируются в каналы, где канал – производственно-аналитическое направление взаимодействий пациента и врача в канале.

Нормативы стандарта	**Ед. измерения**	**Нормативные значения**		**Базовое значение**
		Гарант.	**Целевое/ Прогнозное**	

1	2	3	4	5
Формат канала				
Пешеходная доступность до учреждения от места жительства	Минут	макс. 10	8	н/д
Количество учреждений на город	ед.	н/д	н/д	н/д
Количество учреждений на район города	ед.	н/д	н/д	н/д
Количество учреждений на пригородный район (населенный пункт)	ед.	н/д	н/д	н/д
Пропускная способность:		н/д	н/д	н/д
Обеспеченность площадью	Кв.м. на 1000 чел.	н/д	н/д	н/д
Обеспеченность местами	Мест на 100 чел.	н/д	н/д	н/д
Количество учреждений, оборудованных для посещений лиц с ограниченными возможностями, в % к общему числу	%	н/д	н/д	н/д

Аналитическая карта агломерации (регион | муниципалитет | поселение) по населенным пунктам:

ОКВЭД	Кол-во н.п.						
	Мега > 500 чел.	Макро 100-500 чел.	Мезо 50-100 чел.	Мини 10-50 чел.	Микро < 10 чел.	Дачный поселок	Городской округ
1	2	3	4	5	6	7	8

*) Для медико-биологических служб также будет показатель максимального времени реагирования

Индекс здоровья рассматривается как:

Таблица. Индекс здоровья

Дисциплина	Удельный вес	Показатель	Значение
Сердечно-сосудистая система	20%	α_1	$0{,}2\alpha_1$
Нервная система	20%	α_2	$0{,}2\alpha_2$
Иммунология	15%	α_3	$0{,}15\alpha_3$
Онкология	15%	α_4	$0{,}15\alpha_4$

Кровообразование	10%	α_5	$0{,}1\alpha_5$
Пищеварительная система	10%	α_6	$0{,}1\alpha_6$
Мочевыделительная система	5%	α_7	$0{,}05\alpha_7$
Опорно-двигательный аппарат	5%	α_8	$0{,}05\alpha_8$
Итого			Σ

Показатель α значения состояния здоровья системы жизнедеятельности лежит в диапазоне (0,100]. Таким образом, альфа-модель при гранации есть индекс здоровья IH=100. Линейка значения от 0 до 100 включительно делится на 10 секторов, которые делятся как от «альфа-модели» 10 сектора до «терминального» 1 сектора.

Исходя из муниципального деления территории субъекта Российской Федерации и формы производственной системы, возможно представить отрасль здравоохранения региона как плоскость с ортогональной системой координат (индекс здоровья, продолжительность жизни).

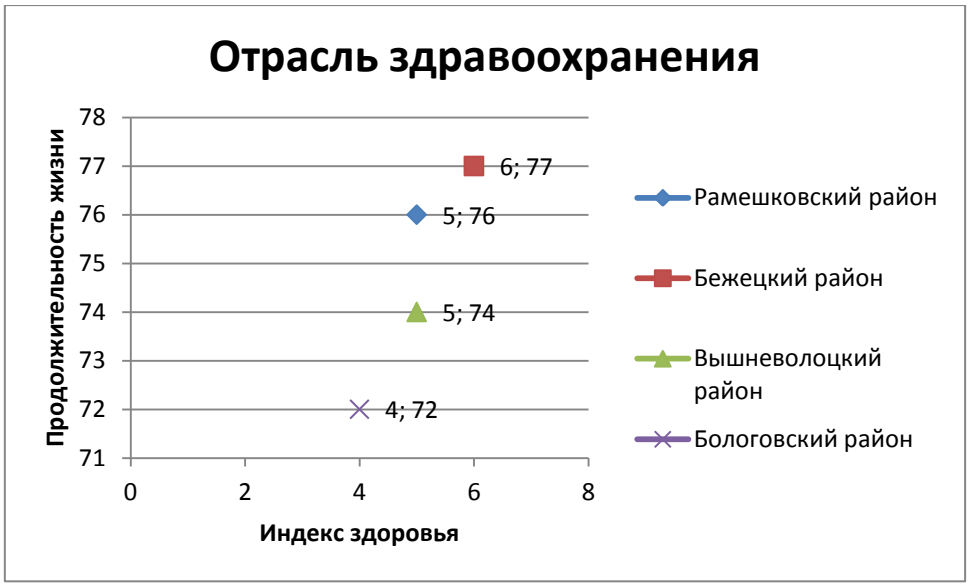


Рис. Пример отрасли здравоохранения Тверской области

Актив здравоохранения при MRP-системе выступает интеллектуальным центром разработки медицинской продукции во взаимодействии с производителем. Актив здравоохранения является точкой опыта по специализации, где компетенция становится инвестицией.

Исходя из диверсификации здравоохранения и возрастной градации возможно составить таблицу стратегического планирования в субъекте Российской Федерации:

Рамешковский район Тверской области	Юнивельный период	Пубертатный период	Период старения

Российской Федерации			
Население, чел.	1200 чел.	8500 чел.	5000 чел.
Средняя стоимость услуг по ОМС, тыс. руб.	16 000 руб.	16 000 руб.	112 000 руб.
Оборот, млн. руб	19,2 млн. руб.	160 млн. руб.	560 млн. руб.
Численность активов здравоохранения, ед.	10 ФАП		
Рождаемость, чел/год	100 чел.		
Смертность, чел/год	1 чел.	100 чел.	200 чел.
Госпитализация, чел/год	50 чел.	2000 чел.	1000 чел.
НИОКР, млн руб.	0	0	5 млн. руб.
Производство, руб:			
- Оборудование	0		
- Фармакология	10 000 руб.	200 000 руб.	50 000 руб.

Таким образом, за счёт диверсификации расходных материалов фармацевтического назначения и медицинского оборудования формируется лист спецификации производственных заказов, исходя из показателей индекса здоровья.

Здравоохранение рассматривается как производственная система f(x(t),y(t)), где x(t) функция состояния индекса здоровья, y(t) продолжительность жизни. Выражение трансгрессии $\frac{dr(t)}{dt} + \int r(t)dt$ описывает интегральную характеристику дифференциальных элементов, откуда можно положить $x(t) = \frac{dr(t)}{dt}$, $y(t) = \int r(t)dt$. Тогда, исходя из описания системы, возможно положить на осях координат (x,y) точки аналитики временного ряда с расстоянием модуля вектора человеческого капитала $f = \sqrt{x^2(t) + y^2(t)}$.

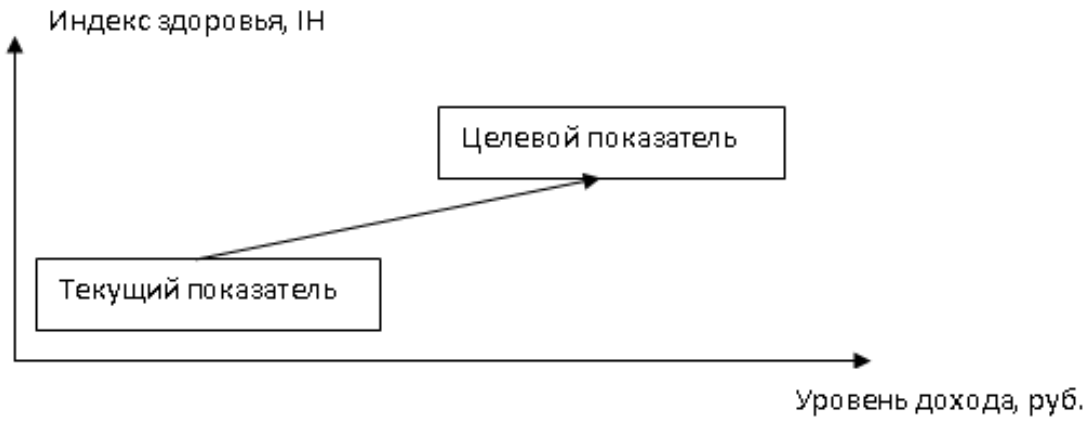


Рис. Система координат суверенитета России

Система координат является основной для технологического суверенитета России:

1. Географическая карта объектов трансгрессии населенных пунктов

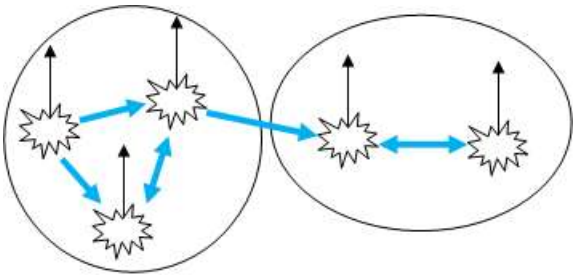
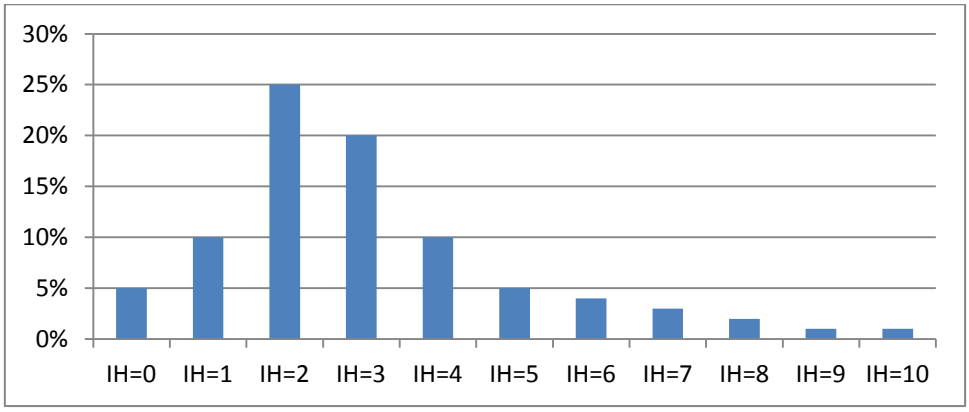


Рис. Географическая карта объектов трансгрессии населенных пунктов

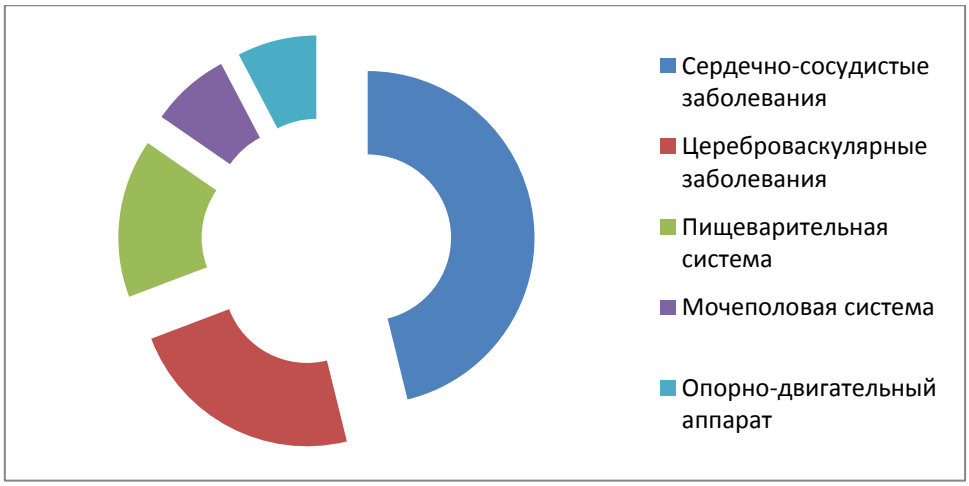
2. Система координат суверенитета России
   2.1. ИИ СМАРТ облачной поликлиники до медицинской карты
   2.2. Список ведомств региона по отраслям с бизнес-моделью отрасли.

Существует статистический портрет пациента территории контроля и мониторинга службой здравоохранения:

1) Диаграмма индекса здоровья



2) Диаграмма нозологий анатомии



Для четкого значения пациентоцентрированности здравоохранения используется матрица активов здравоохранения с детализацией по дисциплинам здравоохранения. В каждой ячейке матрицы количество коечного фонда отделения клиники. Таким образом, создается таблица для всех уровней здравоохранения – федеральный, региональный, местный уровень, что позволяет свободно подходить к медицинской карте пациента в MRP-системе клиники.

Таблица. Федеральный уровень здравоохранения

Субъект РФ	Травматология, коечный фонд	Ортопедия, коечный фонд	Неврология, коечный фонд
Тверская область	30	40	60
Тульская область	35	50	50

Таблица. Региональный уровень здравоохранения

Субъект РФ – Тверская область	Травматология, коечный фонд	Ортопедия, коечный фонд	Неврология, коечный фонд
Областная клиническая больница	15	20	15
ЦРБ Рамешковского района	5	5	0

Таблица. Список пациентов дисциплины

Тверская область. ЦРБ Рамешковского района. Отделение травматологии	Плановая операция	Лечащий врач	Диагноз
ФИО №1	01.11.2024	ФИО Врача	Гипертония
ФИО №2	02.11.2024	ФИО Врача	Аппендицит

Таблица. Медицинская карта пациента

Тверская область. ЦРБ Рамешковского района. Отделение травматологии	Кардиограмма	Энцефалограмма	Анализ крови
ФИО №1	Аритмия	Активность лобных долей	Дефицит тромбоцитов

Таким образом, при детализации по коечному фонду от федерального уровня значения до местного уровня происходит сквозной просмотр до каждого пациента, что позволяет при первичном уровне здравоохранения до ФАП и поликлиники использовать направления специалистов в первичном звене.

Таким образом, формируются цели и задачи:

Цель: достичь продолжительности жизни 80+ и высокого более IH≥7 индекса здоровья 60% населения.

Задачи:

- Реализация НИОКР ФАП по заданию НМИЦ;
- Норматив оборудования ЦРБ, ГКБ вне зависимости от численности населения территории;
- Реализация СМАРТ Платформы облачной поликлиники;
- 100% амбулаторная диспансеризация через забор крови на скрининг ДНК;
- 100% охват населения участковым врачом;
- Создание единой информационно-аналитической системы здравоохранения с применением искусственного интеллекта.

Инструменты:

- Омега-спектр частотной модуляции реализации электрического сигнала на приемнике и обратно на источник.
- Психологическая фаза трансвидации медицины формирования психической секреции гормонов от Платформы Российской Федерации.
- Фармацевтика локального производства под геном пациента.
- СМАРТ облачной поликлиники через регуляцию энцефалограммы.

Основной подход для Стратегии здравоохранения – использование географической карты с раскрывающимся списком подчиненных активов подконтрольной активу территории. Таким образом, будет достигнута структура активов от Министерства здравоохранения Российской Федерации до «нерва» отрасли ФАП. Данный подход позволяет реализовать чувствительность «нерва» до диаграммы нозологий анамнеза in vivo. При подъеме на более высокий уровень, отличный от пациента, формируется диаграмма на территории, что позволит дифференцированно подойти к ситуации в активе – от пациента до актива территории.

МОРФОЛОГИЯ КЛЕТКИ И БИОМАРКЕР СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

МОРФОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Мультипотентные стволовые клетки могут быть результатом эффекта деятельности систем жизнедеятельности. Тогда в ответ на транспарентной системы функционального возраста, которая является системой состояния клетки по упругости, приводящей к обратным и прямым возрастным анатомическим изменением организма. Поскольку тропины при попадании в красный костный мозг, так же как и гормоны системы жизнедеятельности организма, вызывают иммунную реакцию защиты клеток от внутренних и внешних факторов. Поэтому, красный костный мозг является продуцирующей тканью факторов регенерации, то возможно измерение по типу бинома Ньютона транспарентной системы для Тс. Транспарентная система геронтологии это функциональный возрастной ценз, зависящий от системы биохимического каскада, отвечающий за упругость и полноту морфологии клетки с полным набором ДНК хромосом.

Очевидно, что каждый орган состоит из клеток, обладающих своими клеточными структурами и строениями, отвечая за определённые функции клетки органов. Поэтому имеет смысл обратиться к морфологическому строению клетки.

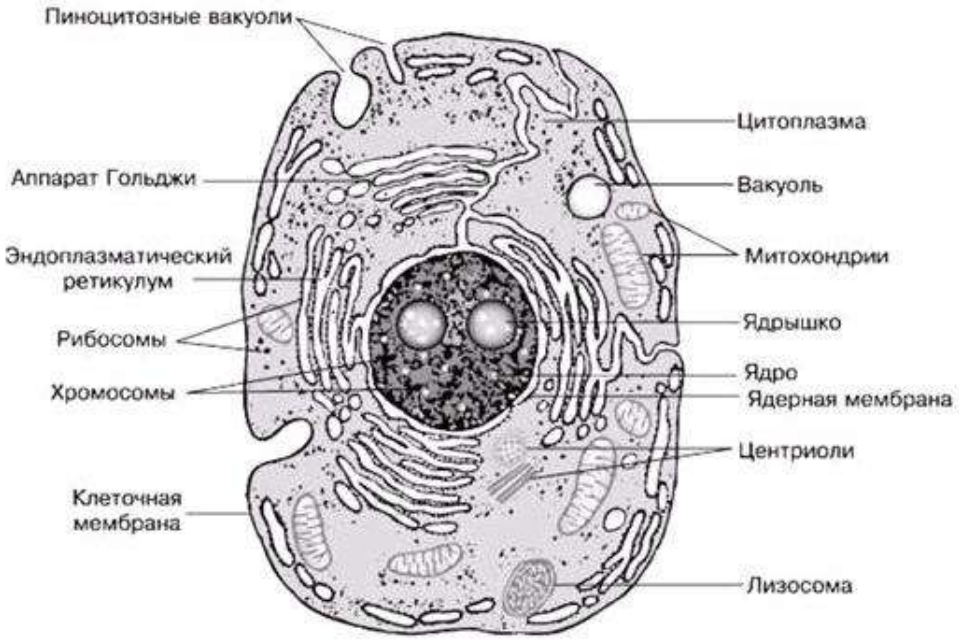


Рис. Строение клетки

Морфологическое строение клетки

- Структура цитоплазмы. Жидкую составляющую цитоплазмы также называют цитозолем. Под световым микроскопом казалось, что клетка заполнена чем-то вроде жидкой плазмы или золя, в котором «плавают» ядро и другие органеллы. На самом деле это не так. Внутреннее пространство эукариотической клетки строго упорядочено. Передвижение органоидов координируется при помощи специализированных транспортных систем, так называемых микротрубочек, служащих внутриклеточными «дорогами», и специальных белков динеинов и кинезинов, играющих роль «двигателей». Отдельные белковые молекулы также не диффундируют свободно по всему внутриклеточному пространству, а направляются в необходимые компартменты при помощи специальных сигналов на их поверхности, узнаваемых транспортными системами клетки.
- Рибосомы - органоиды, необходимые клетке для синтеза белка. Их размер составляет примерно 20—30 нм. В клетке их насчитывается несколько миллионов. Рибосомы образованы из двух субъединиц: большой и малой, состоящих из четырёх молекул РНК и нескольких молекул белков. У эукариотических клеток рибосомы встречаются не только в цитоплазме, но и в митохондриях и хлоропластах. Рибосомы формируются в области ядрышек, а затем через ядерные поры выходят в цитоплазму.
- Эндоплазматический ретикулум. В эукариотической клетке существует система переходящих друг в друга мембранных отсеков (трубочек, мешочков и плоских цистерн разных размеров), которая называется эндоплазматический ретикулом (или эндоплазматическая сеть, ЭПР или ЭПС). Ту часть ЭПР, к мембранам которого прикреплены рибосомы, относят к гранулярному (или шероховатому) эндоплазматическому ретикулуму, на его мембранах происходит синтез белков. Те компартменты, на стенках которых нет рибосом, относят к агранулярному (или гладкому) ЭПР, принимающему участие в синтезе липидов. Внутренние пространства гладкого и гранулярного ЭПС не изолированы, а переходят друг в друга и сообщаются с просветом ядерной оболочки.
- Аппарат Гольджи представляет собой стопку плоских мембранных цистерн, несколько расширенных ближе к краям. В цистернах аппарата Гольджи созревают некоторые белки, синтезированные на

мембранах гранулярного ЭПР и предназначенные для секреции или образования лизосом. Аппарат Гольджи асимметричен — цистерны, располагающиеся ближе к ядру клетки (цис-Гольджи) содержат наименее зрелые белки, к этим цистернам непрерывно присоединяются мембранные пузырьки — везикулы, отпочковывающиеся от эндоплазматического ретикулума. По-видимому, при помощи таких же пузырьков происходит дальнейшее перемещение созревающих белков от одной цистерны к другой. В конце концов от противоположного конца органеллы (транс-Гольджи) отпочковываются пузырьки, содержащие полностью зрелые белки. Патология аппарата Гольджи - патологии модификации, сортировки и упаковки белков, которые или секретируются клеткой, или поступают в плазмолемму, изменения в лизосомах, нарушение образования полисахаридов, гликопротеинов, липопротеинов, гликолипидов. Гиперфункция комплекса Гольджи с его гипертрофией вызывает избыточную секрецию и/или накопление секреторных продуктов внутри клетки. Гипертрофия с гиперфункцией комплекса Гольджи в секреторных клетках наблюдается при избыточной стимуляции секреции вегетативными нервными окончаниями, гиперфункции гормонов, стимулирующих секрецию. Гиперфункция комплекса Гольджи сопровождается набуханием цистерн, увеличением их числа и размеров. Подобным же образом изменяются вакуоли и пузырьки, участвующие в его формировании. Гипофункция комплекса Гольджи нарушает репарацию мембранных комплексов клетки, снижает ее секреторную активность и переваривающую способность. Гипофункция возникает при гипотрофии и атрофии, денервации, гипофункции гормонов, стимулирующих секреторную активность клеток, и/или при повышенной активности гормонов, блокирующих секрецию, нарушениях питания. При вирусных инфекциях структуры комплекса Гольджи могут исчезнуть или их содержание резко уменьшается. Парциальные нарушения функций комплекса Гольджи обусловлены врожденными или приобретенными ферментопатиями и сопровождаются блокадой созревания отдельных гликопротеиновых, липопротеиновых и других комплексов.

- Клеточное ядро содержит молекулы ДНК, на которых записана генетическая информация организма. В ядре происходит репликация — удвоение молекул ДНК, а также транскрипция, синтез молекул РНК на матрице ДНК. В ядре же синтезированные молекулы РНК

претерпевают некоторые модификации (например, в процессе сплайсинга из молекул матричной РНК исключаются незначащие, бессмысленные участки), после чего выходят в цитоплазму. Сборка рибосом также происходит в ядре, в специальных образованиях, называемых ядрышками. Компартмент для ядра — кариотека — образован за счёт расширения и слияния друг с другом цистерн эндоплазматический сети таким образом, что у ядра образовались двойные стенки за счёт окружающих его узких компартментов ядерной оболочки. Полость ядерной оболочки называется люменом или перинуклеарным пространством. Внутренняя поверхность ядерной оболочки подстилается ядерной ламиной, жесткой белковой структурой, образованной белками-ламинами, к которой прикреплены нити хромосомной ДНК. В некоторых местах внутренняя и внешняя мембраны ядерной оболочки сливаются и образуют так называемые ядерные поры, через которые происходит материальный обмен между ядром и цитоплазмой.

- Лизосома — небольшое тельце, ограниченное от цитоплазмы одинарной мембраной и имеющее вид пузырька. В ней находятся литические ферменты, способные расщепить практически любые природные органические соединения. Основная функция — автолиз — то есть расщепление отдельных органоидов, участков цитоплазмы клетки.
- Цитоскелет. К элементам цитоскелета относят белковые фибриллярные структуры, расположенные в цитоплазме клетки: микротрубочки, актиновые и промежуточные филаменты. Микротрубочки принимают участие в транспорте органелл, входят в состав органоидов движения — ресничек и жгутиков, характерных для некоторых клеток (например, инфузорий, сперматозоидов), из микротрубочек строится митотическое веретено деления. Актиновые филаменты необходимы для поддержания формы клетки, псевдоподиальных реакций. Роль промежуточных филаментов, по-видимому, также заключается в поддержании структуры клетки. Белки цитоскелета составляют несколько десятков процентов от массы клеточного белка.
- Центриоли представляют собой цилиндрические белковые структуры, расположенные вблизи ядра клеток животных (у растений центриолей нет, за исключением низших водорослей). Центриоль представляет собой цилиндр, боковая поверхность которого образована девятью наборами микротрубочек. Количество

микротрубочек в наборе может колебаться для разных организмов от 1 до 3. Вокруг центриолей находится так называемый центр организации цитоскелета, район, в котором группируются минус-концы микротрубочек клетки. Перед делением клетка содержит две центриоли, расположенные под прямым углом друг к другу. В ходе митоза они расходятся к разным концам клетки, формируя полюса веретена деления. После цитокинеза каждая дочерняя клетка получает по одной центриоли, которая удваивается к следующему делению. Удвоение центриолей происходит не делением, а путём синтеза новой структуры, перпендикулярной существующей.

- Митохондрии — особые органеллы клетки, основной функцией которых является синтез АТФ — универсального носителя энергии. Дыхание (поглощение кислорода и выделение углекислого газа) происходит также за счёт энзиматических систем митохондрий. Внутренний просвет митохондрий, называемый матриксом, отграничен от цитоплазмы двумя мембранами, наружной и внутренней, между которыми располагается межмембранное пространство. Внутренняя мембрана митохондрии образует складки — кристы, на которых размещаются ферменты, ускоряющие реакции окисления жиров и углеводов. В матриксе содержатся различные ферменты, принимающие участие в дыхании и синтезе АТФ. Центральное значение для синтеза АТФ имеет водородный потенциал внутренней мембраны митохондрии. Митохондрии имеют свой собственный ДНК-геном и прокариотические рибосомы, что, безусловно, указывает на симбиотическое происхождение этих органелл. В ДНК митохондрий закодированы совсем не все митохондриальные белки, большая часть генов митохондриальных белков находятся в ядерном геноме, а соответствующие им продукты синтезируются в цитоплазме, а затем транспортируются в митохондрии. Геномы митохондрий отличаются по размерам: например геном человеческих митохондрий содержит всего 13 генов. Самое большое число митохондриальных генов (97) из изученных организмов имеет простейшее.

Органогены — химические элементы, входящие в состав всех органических соединений и составляющие около 98% массы клетки.

Элемент	%содержание	Функция
Кислород	65—75	Входит в состав большинства органических

		веществ клетки. Образуется в ходе фотосинтеза при фотолизе воды. Для аэробных организмов служит окислителем в ходе клеточного дыхания, обеспечивая клетки энергией. В наибольших количествах в живых клетках содержится в составе воды.
Углерод	15—18	Входит в состав всех органических веществ; скелет из атомов углерода составляет их основу. Кроме того, в виде CO2 фиксируется в процессе фотосинтеза и выделяется в ходе дыхания, в виде CO (в низких концентрациях) участвует в регуляции клеточных функций, в виде CaCO3 входит в состав минеральных скелетов.
Водород	8—10	Входит в состав всех органических веществ клетки. В наибольших количествах содержится в составе воды. Некоторые бактерии окисляют молекулярный водород для получения энергии.
Азот	2—3	Входит в состав аминокислот, белков (в том числе ферментов и гемоглобина), нуклеиновых кислот, хлорофилла, некоторых витаминов.

Элементы, представленные в клетке в меньшем количестве — десятые и сотые доли процента.

Элемент	%содержание	Функция
Кальций	0,04—2,00	Содержится в мембране клетки, межклеточном веществе и костях. Участвует в регуляции внутриклеточных процессов, поддержания мембранного потенциала, передаче нервных импульсов, необходим для мышечного сокращения и экзоцитоза, участвует в свертывании крови. Нерастворимые соли кальция участвуют в формировании костей и зубов позвоночных и минеральных скелетов беспозвоночных.
Фосфор	0,2—1,0	Входит в состав АТФ в виде остатка фосфорной кислоты (PO43-). Содержится в костной ткани и зубной эмали (в виде минеральных солей), а также присутствует в цитоплазме и межклеточных жидкостях (в виде фосфат-ионов).
Алюминий	0,01-0,02	Снижает активность ряда ферментов (щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы,

		каталазы и др.); также участвует в регуляции функций нервной системы
Железо	0,15-0,2	Входит в состав гемоглобина крови, повышает тонус организма и потенцию. Необходимо для нормального функционирования иммунной системы
Йод	0,01	Входит в состав гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина).
Калий	0,15—0,4	Участвует в поддержании мембранного потенциала, генерации нервного импульса, регуляции сокращения сердечной мышцы. Содержится в межклеточных веществах. Участвует в фотосинтезе.
Сера	0,15—0,2	Содержится в некоторых аминокислотах, ферментах, тиамине. В небольших количествах присутствует в виде сульфат-иона в цитоплазме клеток и межклеточных жидкостях.
Хлор	0,05—0,1	Участвует в формировании осмотического потенциала плазмы крови и других жидкостей в виде аниона. Содержится в желудочном соке.
Натрий	0,02—0,03	Участвует в поддержании мембранного потенциала, генерации нервного импульса, процессах осморегуляции(в том числе в работе почек у человека) и создании буферной системы крови.
Магний	0,02—0,03	Кофактор многих ферментов, участвующих в энергетическом обмене и синтезе ДНК; поддерживает целостность рибосом и митохондрий, входит в состав хлорофилла. В животных клетках необходим для функционирования мышечных и костных систем.

Клеточное дыхание включает в себя множество окислительно-восстановительных реакций, в которых происходит перемещение водорода и электронов от одних соединений (или атомов) к другим. При потери электрона каким-либо атомом происходит его окисление; при присоединении электрона — восстановление. Окисляемое вещество — это донор, а восстанавливаемое — акцептор водорода и электронов. Окислительно-восстановительные реакции, протекающие в живых

организмах носят название биологического окисления, или клеточного дыхания.

Обычно при окислительных реакциях происходит выделение энергии. Причина этого кроется в физических законах. Электроны в окисляемых органических молекулах находятся на более высоком энергетическом уровне, чем в продуктах реакции. Электроны, переходя с более высокого на более низкий энергетический уровень, высвобождают энергию. Клетка умеет фиксировать ее в связях молекул АТФ.

Синтез АТФ (аденозинтрифосфат) осуществляется при взаимодействии АДФ-синтазы (аденозиндифосфат) с фосфатами во время дыхания клетки и поступления кислорода. АТФ накапливает энергию для проведения реакций, освобождаемую при гидролизе аденозинтрифосфата.

Биологическое окисление протекает по-этапно, в нем участвуют множество ферментов и соединения, переносящие электроны. При ступенчатом окислении электроны перемещаются по цепи переносчиков. На определенных этапах цепи происходит выделение порции энергии, достаточной для синтеза АТФ из АДФ и фосфорной кислоты.

Биологическое окисление весьма эффективно по-сравнению с различными двигателями. Около половины выделяющейся энергии в конечном итоге фиксируется в макроэргических связях АТФ. Другая часть энергии рассеивается в виде тепла. Поскольку процесс окисления ступенчатый, то тепловая энергия выделяется понемногу и не повреждает клетки. В то же время она служит для поддержания постоянной температуры тела.

Также следует отметить важность метаболического центра. Ци́кл трикарбо́новых кисло́т (сокр. ЦТК, цикл Кре́бса, цитра́тный цикл, цикл лимо́нной кислоты́) — центральная часть общего пути катаболизма, циклический биохимический процесс, в ходе которого ацетильные остатки (CH3CO-) окисляются до диоксида углерода (CO2). При этом за один цикл образуется 2 молекулы CO2, 3 НАДН, 1 ФАДН2 и 1 ГТФ (или АТФ). Электроны, находящиеся на НАДН и ФАДН2, в дальнейшем переносятся на дыхательную цепь, где в ходе реакций окислительного фосфорилирования образуется АТФ.

Цикл трикарбоновых кислот — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических

путей в организме, промежуточный этап между гликолизом и электронтранспортной цепью. Кроме значительной энергетической роли циклу отводится также и существенная пластическая функция, то есть это важный источник молекул-предшественников, из которых в ходе других биохимических превращений синтезируются такие важные для жизнедеятельности клетки соединения, как аминокислоты, углеводы, жирные кислоты и др.

У эукариот все реакции цикла Кребса протекают внутри митохондрий. Это значит, что тирозин ключевой метаболит дыхания клеток вместе с аденозинтрифосфорной кислотой, которая ответственна за энергию клеток и теплообмен, а сам тирозин центр пересечения метаболических путей. Поэтому важен процесс регенерации клеток из стволовых клеток костного мозга, которые со временем накапливают избыток жёлтого костного мозга. Поскольку обмен веществ происходит через щитовидную железу, стимулируюмую тирозином, то уровень тирозина зависит от уровня метаболизма фенилаланина из-за фенилкетонурии (старческая болезнь).

Связь между физиохирургией и пациентом лежит в области гистерезиса как альфа и бета, так и гамма. Значение для молекулярных и клеточных структур иона означает волновое сопряжение между двумя точками. Выходная волна из поля нарастает, тогда как входная волна в поле концентрируется в точке.

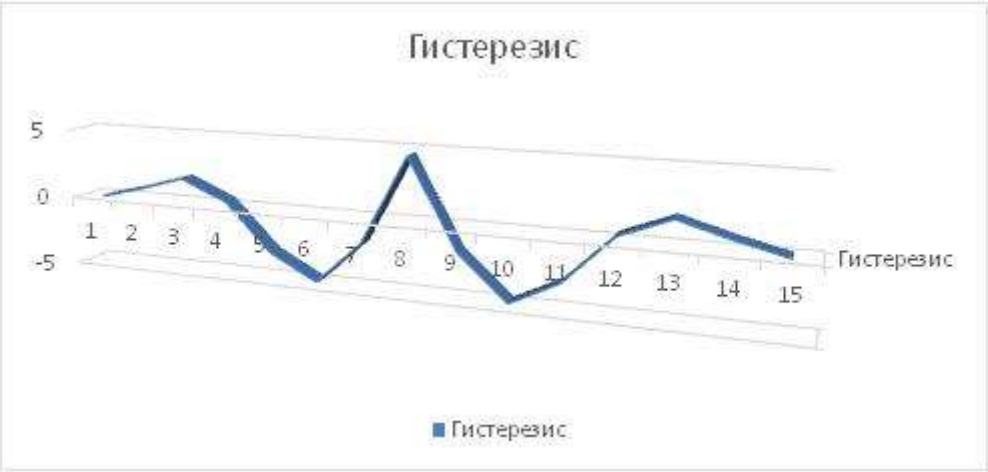


Рис. Гистерезис лемнискаты Каменкова

Очевидно, что на волне изоэлектрических значений точек возможно также выстроить волну гистерезиса, как приведено на диаграмме. В данном

случае метаболизм будет проходить по кислотности или пептидности ферментов.

Потенциал покоя — это разность электрических потенциалов, имеющихся на внутренней и наружной сторонах мембраны, когда клетка находится в состоянии физиологического покоя. Его величина измеряется изнутри клетки, она отрицательна и составляет в среднем −70 мВ (милливольт), хотя в разных клетках может быть различной: от −35 мВ до −90 мВ. Ионы калия K+ покидают клетку под действием химического градиента их концентрации по разные стороны мембраны (мембрана значительно более проницаема для K+, чем для Na+) и уносят с собой положительные заряды. Из-за этого внутри клетки нарастает отрицательность.

K^+-каналы утечки постоянно открыты при нормальных значениях мембранного потенциала покоя и проявляют взрывы активности при сдвигах мембранного потенциала, которые длятся несколько минут и наблюдаются при всех значениях потенциала. Усиление K+-токов утечки ведёт к гиперполяризации мембраны, тогда как их подавление — к деполяризации. ...Однако, существование канального механизма, ответственного за токи утечки, долгое время оставалось под вопросом. Только сейчас стало ясно, что калиевая утечка — это ток через специальные калиевые каналы.

Электрические силы связаны с химическими по уравнению Гольдмана. Его частным случаем является более простое уравнение Нернста, по формуле которого можно рассчитать трансмембранную диффузионную разность потенциалов на основе различной концентрации ионов одного вида по разные стороны мембраны. Так, зная концентрацию ионов калия снаружи и внутри клетки, можно рассчитать калиевый равновесный потенциал место для уравнения.

$$E_K = \frac{RT}{F} ln \frac{K^+_{\text{внеш}}}{K^+_{\text{внутр}}}$$

где Ек — равновесный потенциал, R — газовая постоянная, T — абсолютная температура, F — постоянная Фарадея, $K^+_{\text{внеш}}$ и $K^+_{\text{внутр}}$ — концентрации ионов K+ снаружи и внутри клетки, соответственно. По формуле видно, что для расчёта потенциала между собой сравниваются концентрации ионов одного вида — K+.

Более точно итоговая величина суммарного диффузионного потенциала, который создаётся утечкой нескольких видов ионов, рассчитывается по формуле Гольдмана-Ходжкина-Катца. В ней учтено, что потенциал покоя зависит от трех факторов:

1) полярности электрического заряда каждого иона;
2) проницаемости мембраны P для каждого иона;
3) концентраций соответствующих ионов внутри (внутр) и снаружи мембраны (внешний).

$$E = \frac{RT}{F} ln \frac{P_{Na^+}[\text{внеш}] + P_{K^+}[\text{внеш}] + P_{Cl^-}[\text{внеш}]}{P_{Na^+}[\text{внутр}] + P_{K^+}[\text{внутр}] + P_{Cl^-}[\text{внутр}]}$$

Аминокислота тирозин $HO\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$ несёт катализ восстановления морфологии клетки и её энергетического обмена с другими клетками. Как известно, содержание тирозина со временем снижается, что соответствует динамике снижения с возрастом стволовых клеток. Стволовая клетка тем активнее, чем выше процесс синтеза тирозина в организме из фенилаланина. Связь нормального восполнения стволовых клеток и энергетического обмена прямо пропорциональна. Тирозин относится к ароматическим аминокислотам. Замечена связь между ускоренным апоптозом и дефицитом тирозина, что приводит к старению и смерти клетки. Поскольку постэмбриональное состояние начинается с активной фазы стволовых клеток, то организм имеет 100% уровень концентрации тирозина. Уже рассматривали в материале по геронтологии тирозинемию как заболевание из-за нарушенного процесса синтеза тирозина, необходимого до нормы содержания. Очевидно, что наличие энергетического ресурса необходимо для функций стволовых клеток, как биомаркера функционального возраста, поэтому вопрос дефицита тирозина может быть разрешен лекарственным путём.

Также известно, что недостаток тирозина приводит к снижению иммунных функций клеток, так ангиотензин II приводит к активации мембранных ACE шлюзов, что позволяет вирусу SARS-Cov-2 проникать внутрь клеток. Но есть одно существенное обстоятельство. Оно состоит в том, что питание и энергия клетки напрямую зависит от содержания тирозина, что делает его незаменимым ферментом в области репаративной регенерации не только при травмах, но и при восстановительных процессах при старческих изменениях. Так, сердечно-сосудистая система восстанавливает эластичность сосудов и функцию миокарда, продуктивно влияет на

функции почек, восстанавливает костно-мышечную систему и кожу, положительно влияет на нервную систему. Также регенерирует иммунную систему за счёт памяти клеток и Т-клеток. Поэтому тирозин, как было описано в работе по геронтологии, является продуктивным элементом, из которого синтезируется дофамин.

СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА

Изучение стволовой кроветворной клетки (СКК) затруднено в связи с их незначительным количеством — приблизительно 1 клетка на 104-106 миелокариоцитов и на 105-107 клеток периферической крови. Иммунофенотип стволовой кроветворной клетки (СКК) характеризуется экспрессией антигенов CD34, CD59, Thyl и рецептора для фактора стволовых клеток (kit), отсутствием антигенов CD33, CD38 и HLA-DR. В результате последовательных делений и дифференцировок из одной СКК образуется около 103 клеток-предшественниц и 106 зрелых клеток. Кроме того, выделяют CD133+ гемопоэтические стволовые клетки, выявляемые среди CD34 негативных клеток. Этот маркер имеется также на ранних предшественниках эндотелиальных, мышечных и нервных клеток. Культуральными исследованиями доказана высокая колониеобразующая способность стволовой кроветворной клетки (СКК) и их способность к длительному самоподдержанию. Направление дифференцировки стволовой кроветворной клетки (СКК) определяется кроветворным микроокружением. Важное влияние на процессы самоподдержания и дифференцировки стволовой кроветворной клетки (СКК) оказывают гемопоэтические ростовые факторы. Некоторые из них (ИЛ-1, ИЛ-6) могут выступать как пусковой механизм, запускающий «дремлющие» СКК в пролиферацию; другие (гранулоцитарный КСФ, фактор стволовых клеток, ИЛ-3), напротив, способствуют длительному сохранению стволовой кроветворной клетки (СКК) в фазе G0. К ближайшим потомкам стволовой кроветворной клетки (СКК) относятся миелоидная и лимфоидная стволовая кроветворная клетка (СКК), которые могут дифференцироваться соответственно в клетки миелоидного и лимфоидного ряда. Следующим классом клеток-предшественниц в лимфоцитарном ряду являются пре-В- и пре-Т-клетки, в миелоидном — смешанная клетка-предшественница, способная созревать в эритроидные, гранулоцитарные, моноцитарные и мегакариоцитарные клетки (КОЕ-ГЭММ). Следующим этапом развития клеток-предшественниц являются клетки-предшественницы гранулоцитов и моноцитов (КОЕ-ГМ), гранулоцитов, эозинофилов (КОЕ-Эоз), базофилов

(КОЕ-Баз), мегакариоцитов (КОЕ-Мег), эритроцитов (БОЕ-Э — бурстобразующие единицы, получившие название от английского слова «burst» — взрыв, в связи со способностью быстрого образования большого количества содержащих гемоглобин клеток), которые имеют все более низкий дифференцировочный потенциал. Морфологически все эти клетки также не отличаются от лимфоцита, и их наличие доказывается культуральными методами и иммунофенотипированием. Самые ранние стволовые кроветворные клетки (СКК) обладают очень высоким пролиферативным потенциалом, выраженным самоподдержанием и способностью давать потомство многим направлениям дифференцировки. С возрастом общее число стволовых кроветворных клеток (СКК) не меняется. Стволовые клетки, вступившие на путь дифференцировки, называют коммитированными. Процесс коммитирования заключается в снижении способности клеток к самоподдержанию, полипотентности и определении направления дифференцировки, что приводит к образованию дифферонов.

Фундаментальное значение для развития теории кроветворения имели исследования молекулярных изменений в клетках крови при ее заболеваниях. Были получены данные о роли нарушений метаболизма нуклеиновых кислот в развитии ряда заболеваний (гемоглобинопатии и др.), изменении пролиферативных процессов и дифференцировке кроветворных клеток. Важнейшими для становления современных представлений о механизме кроветворения явились исследования Till и McCulloch (1961) и разработка ими метода клонирования кроветворных клеток в селезенке смертельно облученных мышей. Эти исследователи внесли в науку метод, значение которого не менее важно, чем метод культивирования тканей вне организма, разработанный в начале XX в. Carrel. Клонирование кроветворных клеток в селезенке облученных мышей (колонии in vivo) позволило создать исключительно удобную модель для изучения кроветворных клеток под влиянием различных факторов, характера пролиферации и дифференцировок. Многие ученые обратили внимание на процессы регулирования функции стволовых клеток. Так, Osgood (1959) выделил положение о двух видах деления стволовых клеток:

1) образование двух равноценных стволовых клеток;
2) образование двух клеток, из которых одна сохраняет свойства стволовой, а другая начинает дифференцировку.

Ряд авторов высказали мнение, что дифференцировка стволовых клеток не связана с их размножением, а пролиферация стволовых клеток всегда симметрична (Till, McCulloch, 1964). Был сформулирован постулат о постоянстве состава стволовых клеток и регуляции этого состава на основе механизма обратной связи (Lajtha, 1971). В связи с этим возникло учение о кейлонах и ингибиторах пролиферативных возможностей стволовых клеток, получило развитие учение о гемопоэтинах — гормонах, способствующих дифференцировке кроветворных клеток. Эдвин Осгуд (Dr. Edwin E. Osgood) Работы 1960-х — начала 1970-х годов (Bruce, McCulloch, 1964; Metcalf, 1969; Till, 1971, и др.) по существу подтвердили идею А. А. Максимова о наличии двух типов родоначальных клеток — плюрипотентных, примитивных (стволовых), и частично дифференцированных, унипотентных, коммитированных (полустволовых). Унитарная теория кроветворения, постулированная А. А. Максимовым и полностью подтвержденная данными Till, McCulloch и их последователей, получила дальнейшее развитие. Были выявлены и детально охарактеризованы клетки-предшественницы, полипотентные, унипотентные и зрелые клетки гемопоэза, расшифрованы механизмы регуляции кроветворения (интерлейкины, гемопоэтические факторы роста, интерфероны, простагландины, апоптоз) в норме и при развитии различных патологических состояний. Большую роль в этом сыграли работы И. Л. Черткова, А. Я. Фриденштейна, Gordon, Abbas, Lichtman, Brown, Kay, Douglas, Nakahata, Gross, Teshima, Weiss и других исследователей. В 1956 г. был установлен нормальный кариотип человека, и уже в 1960 г. Nowell и Hungerford сообщили о Ph-хромосоме — первом патогенетическом маркере, выявленном у больных хроническим миелолейкозом. Вскоре была детально разработана цитогенетическая номенклатура, выявлены наиболее характерные нарушения кариотипа.

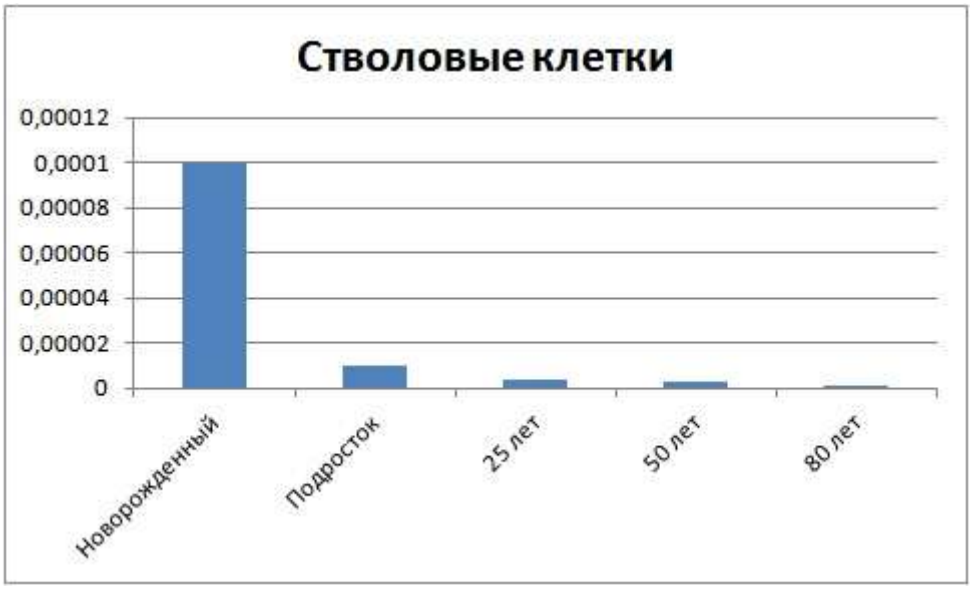


Рис. Концентрация стволовых клеток в зависимости от возраста

В настоящее время цитогенетическое исследование является обязательным не только для диагностики многих заболеваний системы крови (прежде всего онкогематологических), но и для определения прогноза, тактики лечения и мониторинга его результатов. В 1980-х годах был внедрен метод флюоресцентной гибридизации in situ (fluorescence in situ hybridization — FISH), который позволяет быстро производить кариотипирование клеточных линий, точнее диагностировать и изучать наследственные и онкогематологические заболевания. Более высокими возможностями обладают молекулярно-генетические методы исследования, основными сферами применения которых в гематологии являются:

1. диагностика и мониторинг результатов лечения онкогематологических заболеваний (в частности, выявление минимальной резидуальной болезни);
2. диагностика множественной лекарственной резистентности;
3. диагностика генетически обусловленных заболеваний системы крови (гемоглобинопатии, врожденные нарушения гемостаза и др.);
4. выявление возбудителей вирусных инфекций;
5. HLA-типирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга. Секвенирование генома человека и создание «библиотеки» кДНК привело к созданию молекулярно-генетического метода биочипов (DNA microarray), который позволяет анализировать дифференциальную экспрессию тысяч и десятков тысяч генов одновременно. Этот метод в модифицированном виде используется

для сравнения профилей генной экспрессии в различных образцах, например, в опухолевой и соответствующей нормальной ткани.

Дифференцирующий потенциал, или потентность, стволовых клеток — это способность производить определённое количество разных типов клеток. В соответствии с потентностью стволовые клетки делятся на следующие группы:

- Тотипотентные (омнипотентные) стволовые клетки могут дифференцироваться в клетки эмбриональных и экстраэмбриональных тканей, организованные в виде трёхмерных связанных структур (тканей, органов, систем органов, организма). Такие клетки могут дать начало полноценному жизнеспособному организму. К ним относится оплодотворённая яйцеклетка, или зигота. Клетки, образованные при первых нескольких циклах деления зиготы, также являются тотипотентными у большинства биологических видов. Однако к ним не относятся, например, круглые черви, зигота которых утрачивает тотипотентность при первом делении. У некоторых организмов дифференцированные клетки также могут обретать тотипотентность. Так, срезанную часть растения можно использовать для выращивания нового организма именно благодаря этому свойству.
- Плюрипотентные стволовые клетки являются потомками тотипотентных и могут давать начало практически всем тканям и органам, за исключением экстраэмбриональных тканей (например, плаценты). Из этих стволовых клеток развиваются три зародышевых листка: эктодерма, мезодерма и энтодерма. В 2015 году учёные обнаружили новый тип клеток — плюрипотентные стволовые клетки, специфичные к месту (region-selective pluripotent stem cells). Они самостоятельно колонизируют ту или иную область тела зародыша, после чего могут развиваться в клетки различных тканей.
- Мультипотентные стволовые клетки порождают клетки разных тканей, но многообразие их видов ограничено пределами одного зародышевого листка. Эктодерма даёт начало нервной системе, органам чувств, переднему и заднему отделам кишечной трубки, кожному эпителию. Из мезодермы формируются хрящевой и костный скелет, кровеносные сосуды, почки и мышцы. Из энтодермы — в зависимости от биологического вида — образуются различные органы, ответственные за дыхание и пищеварение. У

человека это — слизистая оболочка кишечника, уротелий мочевого пузыря, а также печень, поджелудочная железа и лёгкие.

- Олигопотентные клетки могут дифференцироваться лишь в некоторые, близкие по свойствам, типы клеток. К ним, например, относятся клетки лимфоидного и миелоидного рядов, участвующие в процессе кроветворения.
- Унипотентные клетки (клетки-предшественницы, бластные клетки) — незрелые клетки, которые, строго говоря, уже не являются стволовыми, так как могут производить лишь один тип клеток. Они способны к многократному самовоспроизведению, что делает их долговременным источником клеток одного конкретного типа и отличает от не стволовых. Однако их способность к самовоспроизведению ограничена определённым количеством делений, что также отличает их от истинно стволовых клеток. К клеткам-предшественницам относятся, к примеру, некоторые из миосателлитоцитов, участвующих в образовании скелетной и мышечной тканей.

Трансплантация стволовых клеток (мезенхимальных) позволяет частично восстановить некоторые внутренние органы, лечить некоторые заболевания. Но такая терапия малоэффективна для старого человека, поскольку молодые стволовые клетки организма имплантируются в старую нишу и быстро приобретают свойства старых клеток. Но можно улучшить состояние стволовых ниш мезенхимальных стволовых клеток и ускорить регенерацию. Истощённые воспалением стволовые клетки организма — один из признаков старения. Но, как показали исследования, этот ущерб до поры до времени можно обращать вспять. Накапливается всё больше свидетельств, что, например, снижение ИФР-1 до оптимального с помощью коротких циклов голода могут помочь в восстановлении мезенхимальных стволовых клеток, а также в омоложении гемопоэтических стволовых клеток.

Продолжительность жизни человека ограничена снижением количества стволовых клеток костного мозга с возрастом. Например, после 110 лет жизни примерно две трети белых кровяных телец (лейкоцитов) в организме может производиться всего двумя стволовыми клетками крови. До недавнего времени считалось, что гемопоэтические стволовые клетки (стволовые клетки крови из костного мозга) необратимо повреждаются в процессе старения. Однако циклы длительных голоданий от 72 до 120

часов подряд восстанавливают функцию старых гемопоэтических стволовых клеток - обращают их функциональный возраст вспять.

Процент концентрации стволовых клеток в организме определяет функциональный возраст организма при том, что со временем их число снижается. Поэтому, вне зависимости от длины теломер, возникает потребность в стволовых клетках как биологического элемента энцефалокардиокинеза ЭКК, который отвечает за функционирование организма. При этом стволовая клетка является образующей для нейронов и кардиомиоцитов.

Мультипотентная стволовая клетка рождает общего предшественника всех нервных клеток, т. е. стволовую клетку, из которой произойдут нерв¬ные ткани. И вот эта клетка из костного мозга через кровь попадает в специальную нишу гиппокампа и там начинает производить новые нервные клетки. То есть через ходьбу, которая стимулирует кровоток костного мозга, мы способствуем обновлению мозга. Плюс к этому мультипотентная стволовая клетка даёт ещё и общего предшественника всех хрящевых клеток, т. е. запускает процесс образования хрящевой ткани. Вследствие этого хрящевые клетки попадают в межпозвонковые диски и в суставы, и там они становятся хондробластами, или клетками, по¬средством которых обновляются хрящи. Аналогичным образом происходит и обновление всего организма. Допустим, мультипотентная стволовая клетка рождает костную клетку. Соответственно кости укрепляются. Потому что, попадая в кость из костного мозга, эта клетка в процессе остеогенеза становится остеобластом. А остеобласты – это клетки, из которых образуется новая костная ткань. В результате рождения новых остеоцитов у человека проходит остеопороз.

В случае эмбрионального развития онтогенеза стволовые клетки имеют наивысшую концентрацию. В постэмбриональном развитии концентрация стволовых клеток стремительно падает. Поэтому совокупная тенденция особенностей старческого состояния полностью соответствует кривой концентрации стволовых клеток, диаграмма которой показана на рисунке.

Основной источник катализа стволовых клеток это транскрипционные факторы. Транскрипционный фактор - это белок, который после его перемещения в ядро клетки регулирует транскрипцию, специфически взаимодействуя с ДНК, либо стехиометрически взаимодействуя с другим белком, который может образовывать специфичный к последовательности

ДНК комплекс "белок-ДНК". Транскрипция у эукариотов происходит в ядре. Синтез молекул РНК начинается с промоторов, и завершается в сайтах терминации. У эукариот имеется 3 типа РНК-полимераз (не считая митохондриальной и хлоропластной):

- РНК полимераза I - синтезирует в ядрышках рибосомные RNA (18S и 28S рРНК, кроме 5S);
- РНК-полимераза II - синтезирует mRNA и некоторых sRNA;
- РНК-полимераза III - синтезирует tRNA, sRNA, 5S rRNA.

Инициация. Активация промотора происходит с помощью большого белка - ТАТА-фактора, связывающегося с ТАТА-боксом. Присоединение ТАТА-фактора облегчает взаимодействие промотора с РНК-полимеразой. Факторы инициации вызывают изменение конформации РНК-полимеразы и обеспечивают раскручивание примерно одного витка спирали ДНК, т.е. образуется транскрипционная вилка, в которой матрица доступна для инициации синтеза цепи РНК. После того как синтезирован рибоолигонуклеотид из 8-10 нуклеотидных остатков, σ-субъединица отделяется от РНК-полимеразы, а вместо неё к молекуле фермента присоединяются несколько факторов элонгации.

Элонгация. Факторы элонгации повышают активность РНК-полимеразы и облегчают расхождение цепей ДНК. На стадии элонгации, в области транскрипционной вилки, одновременно разделены примерно 18 нуклеотидных пар ДНК. Растущий конец цепи РНК образует временную гибридную спираль, около 12 пар нуклеотидных остатков, с матричной цепью ДНК. По мере продвижения РНК-полимеразы по матрице в направлении от 3'- к 5'-концу впереди неё происходит расхождение, а позади – восстановление двойной спирали ДНК.

Терминация. Завершается синтез РНК в строго определенных участках матрицы – сайты терминации транскрипции. Раскручивание двойной спирали ДНК в области сайта терминации делает его доступным для фактора терминации. Фактор терминации облегчает отделение первичного транскрипта (пре-мРНК), комплементарного матрице, и РНК-полимеразы от матрицы. РНК-полимераза может вступить в следующий цикл транскрипции после присоединения субъединицы σ.

Первичные транскрипты мРНК, прежде чем будут использованы в ходе синтеза белка, подвергаются ряду ковалентных модификаций. Эти

модификации необходимы для функционирования мРНК в качестве матрицы.

- Модификация 5'-конца. Модификации пре-мРНК начинаются на стадии элонгации. Когда длина первичного транскрипта достигает примерно 30 нуклеотидных остатков, происходит кэпирование его 5'-конца. Осуществляет кэпирование гуанилилтрансфераза. Фермент гидролизует макроэргическую связь в молекуле ГТФ и присоединяет нуклеотиддифосфатный остаток 5'-фосфатной группой к 5'-концу синтезированного фрагмента РНК с образованием 5', 5'-фосфодиэфирной связи. Последующее метилирование остатка гуанина в составе ГТФ с образованием N7-метилгуанозина завершает формирование кэпа. Модифицированный 5'-конец обеспечивает инициацию трансляции, удлиняет время жизни мРНК, защищая её от действия 5'-экзонуклеаз в цитоплазме. Кэпирование необходимо для инициации синтеза белка, так как инициирующие триплеты AUG, GUG распознаются рибосомой только если присутствует кэп. Наличие кэпа также необходимо для работы сплайсосомы, обеспечивающей удаление нитронов.
- Модификация 3'-конца. 3'-Конец большинства транскриптов, синтезированных РНК-полимеразой II, подвергается модификации специальным ферментом полиА-полимеразой формируется полиА-последовательность (полиА-"хвост"), состоящая из 100-200 остатков аденозина.Сигналом к началу полиаденилирования является последовательность -AAUAAA- на растущей цепи РНК. Фермент полиА-полимераза, проявляя экзонуклеазную активность, разрывает 3'-фосфоэфирную связь после появления в цепи РНК специфической последовательности -AAUAAA-. К 3'-концу в точке разрыва полиА-полимераза наращивает по-лиА-"хвост", Наличие полиА-последовательности на 3'-конце облегчает выход мРНК из ядра и замедляет её гидролиз в цитоплазме. Ферменты, осуществляющие кэширование и полиаденилирование, избирательно связываются с РНК-полимеразой II, и в отсутствие полимеразы неактивны. Полиаденилирование необходимо для транспорта большинства мРНК в цитоплазму и защищает молекулы мРНК от быстрой деградации. Лишённые поли(А)-участка молекулы мРНК быстро разрушаются в цитоплазме клеток эукариот рибонуклеазами.
- Сплайсинг первичных транскриптов мРНК. Последовательности интронов "вырезаются" из первичного транскрипта, концы экзонов

соединяются друг с другом. Гены эукариотов содержат больше интронов, чем экзонов, поэтому очень длинные молекулы пре-мРНК (около 5000 нуклеотидов) после сплайсинга превращаются в более короткие молекулы цитоплазматической мРНК. Процесс "вырезания" интронов протекает при участии малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП). На первой стадии процесса мяРНП связываются со сайтами сплайсинга. Далее к ним присоединяются другие мяРНП. При формировании структуры сплайсосомы 3'-конец одного экзона сближается с 5'-концом следующего экзона. Сплайсосома катализирует реакцию расщепления 3',5'-фосфодиэфирной связи на границе экзона с интроном. Последовательность интрона удаляется, а два экзона соединяются. Образование 3',5'-фосфодиэфирной связи между двумя экзонами катализируют мяРНК (малые ядерные РНК), входящие в структуру сплайсосомы.

- Альтернативный сплайсинг.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), получаемые из клеток внутренней клеточной массы бластоцисты (ВКМ), характеризуются двумя основными свойствами: самообновлением популяции и плюрипотентностью, то есть способностью дифференцироваться в клетки примитивной энтодермы, примитивной эктодермы и трофэктодермы, которые затем дают начало всем типам клеток внеэмбриональных и эмбриональных тканей, а также тканей взрослого организма. По этой причине они обладают огромным потенциалом в сфере регенеративной медицины. Вместе с тем, трансплантации ЭСК в организм животных с экспериментально индуцированным иммунодефицитом приводят к формированию тератом - первично доброкачественных опухолей, включающих в себя производные трех зародышевых листков: эктодермы, мезодермы и энтодермы. Понимание молекулярных механизмов, определяющих характеристики ЭСК, позволило бы управлять процессами поддержания плюрипотентности и запуска дифференцировки этих клеток в определенных направлениях, исключив вероятность образования опухолей.

В процессе эмбрионального развития происходит постепенное изменение спектра транскрипционных факторов, действующих в различных клеточных популяциях. От этого зависит, в какой последовательности будут дифференцироваться ЭСК и какие из них сохранят

плюрипотентность на более длительный период. Гомеодоменные транскрипционные факторы Oct4 (также называемый в литературе Oct3, либо Pou5f1) и Nanog считаются многими авторами ключевыми регуляторами плюрипотентности и экспрессируются в плюрипотентных линиях ЭСК in vitro, что было показано для клеток человека и мыши. Существует гипотеза, предполагающая, что совместно с фактором FoxD3 они формируют систему регуляции транскрипции с отрицательной обратной связью, поддерживая и ограничивая экспрессию друг друга.

Подавление экспрессии Oct4 приводит к ранней дифференцировке ВКМ бластоцисты in vivo и ЭСК in vitro в трофэктодерму, в то время как гиперэкспрессия этого фактора выражается в дифференцировке ЭСК в примитивные энтодерму и мезодерму. Таким образом, для поддержания плюрипотентности экспрессия Oct4 в клетках должна строго контролироваться и поддерживаться на определенном уровне. Oct4 регулирует экспрессию тканеспецифических генов, взаимодействуя с другими факторами, а именно - с FGF-4 (fibroblast growth factor-4), специфичным для ЭСК, Sox2 (high mobility group box protein Sox2).

Фактор Nanog был описан в 2003 году исследователями из научной группы I. Chambers. До настоящего времени считалось, что он на определенном уровне постоянно экспрессируется в клетках ВКМ и ЭСК , а его отсутствие приводит к утрате плюрипотентности и немедленной дифференцировке стволовых клеток в примитивную энтодерму. Однако в настоящее время показано, что его экспрессия не конститутивна и изменяется в процессе эмбриогенеза, модулируя способность ЭСК к образованию специализированных типов клеток; а при искусственном блокировании экспрессии Nanog в ЭСК не происходит немедленной активации процессов дифференцировки и клетки сохраняют плюрипотентность, полностью утрачивая, однако, способность давать начало линии первичных половых клеток.

Самая простая модель работы белков Oct4, Nanog и Sox2 предполагает, что эти факторы совместно определяют дальнейшее развитие ЭСК, взаимодействуя с другими транскрипционными факторами, ответственными за дифференцировку. Так, например, было продемонстрировано, что баланс Oct4 и гомеодоменного белка Cdx2 влияет на дифференцировку ЭСК в клетки трофэктодермы. Oct4 и Cdx2 являются антагонистами, подавляя экспрессию друг друга. Oct4

ответственен за образование ВКМ, из которой получают ЭСК, в то время как Cdx2 необходим для развития трофэктодермы. Oct4 и Cdx2 также регулируют работу белка эомезодермина (eomesodermin), который необходим для развития трофэктодермы. Из этого можно заключить, что для первичной сегрегации ВКМ и трофэктодермы требуется сочетанное действие по крайней мере трех транскрипционных факторов.

Похожим образом баланс уровней фактора Nanog и продуктов целого ряда генов: Cdx2, Gata2, hCG-a и hCG-p определяет дифференцировку ЭСК в трофэктодерму, а соотношение концентраций Nanog, Gata4 и Gata6 регулирует дифференцировку ЭСК в энтодермальном направлении. Повышение экспрессии Gata4 и Gata6 в клетках ВКМ ведет к их дифференцировке в энтодермальном направлении, что происходит и при подавлении экспрессии Nanog, который, в частности, является негативным транскрипционным регулятором экспрессии Gata4 и Gata6. Следует отметить, что Gata4 и Gata6 не являются единственными антагонистами Nanog, определяющими дифференцировку в энтодермальном направлении. Одним из менее упоминаемых генов, экспрессия которого в ЭСК человека приводит к подавлению транскрипции Nanog, является Laminin-b1. Из этого можно заключить, что некоторые факторы, функции которых считаются хорошо известными и не связанными с поддержанием свойств эмбриональных стволовых клеток, могут также участвовать в поддержании плюрипотентности и самообновления.

Oct4, Sox2 и Nanog считаются факторами, ответственными как за плюрипотентность, так и за выбор пути дифференцировки ЭСК. Они определяют экспрессионные паттерны транскрипционных факторов, экспрессирующихся в клетках ВКМ по прохождении эмбрионом стадии бластоцисты и в ЭСК при их коммитировании к дифференцировке. Современные данные позволяют составить довольно подробную схему контроля плюрипотентности. Картирование сайтов связывания Oct4 и Nanog в ДНК эмбриональных стволовых клеток человека и мыши позволило выявить ряд генов, с которыми взаимодействуют Oct4, Nanog и Sox2, а также оценить степень влияния каждого из этих факторов на процессы развития, построив, таким образом, иерархию транскрипционных факторов, действующих в ЭСК. Однако такая иерархия, как показывают многие работы, не универсальна, и о ней можно говорить только применительно к каждому отдельному виду живых организмов, что вынуждает к осторожной интерпретации данных,

полученных на модельных объектах, при объяснении процессов, происходящих в ЭСК человека.

Таким образом, существует ограниченный набор ключевых транскрипционных факторов, характер экспрессии которых существенен для ранних этапов развития эмбриона и дифференцировки ЭСК в культуре. В то же время эффекты этих белков неодинаковы в условиях in vivo и in vitro, так как, по-видимому, существуют до настоящего времени неизвестные механизмы, играющие важную роль в запуске тех или иных сигнальных путей в клетках.

Анализ изменений организации хроматина в ЭСК демонстрирует высокую степень динамической ассоциации структурных протеинов (основных и вариабельных гистонов, линкерного гистона H1, гистона H3, а также протеина, ассоциированного с гетерохроматином - HP1 a) с хроматином плюрипотентных ЭСК в отличие от хроматина дифференцированных клеток. Замена гистона H1 его модификацией, имеющей более высокое сродство к ДНК, приводит к ингибированию дифференцировки ЭСК; в то время как замена гистона H3 его модификацией H3.3, являющейся маркером активной транскрипции, ускоряет дифференцировку ЭСК. Из этого можно сделать вывод, что структурные белки хроматина в ЭСК слабо связаны с ДНК, обеспечивая быструю реорганизацию хроматина в процессе дифференцировки.

С этим согласуется тот факт, что тканеспецифичные гены в геноме ЭСК находятся в состоянии подавленной активности. Их активация при коммитировании ЭСК происходит очень быстро, так как в ЭСК постоянно присутствуют активные эпигенетические регуляторы.

Участки ДНК в ядрах ЭСК, содержащие многие тканеспецифичные гены, образуют комплексы с так называемыми бивалентными структурными протеинами, состоящими из супрессорного гистона H3K27me3 и активирующего гистона H3K4me3. Это приводит к быстрому переключению транскрипционных каскадов в процессе эмбрионального развития. Следует отметить, что большинство генов-мишеней Oct4, Sox2 и Nanog находятся в составе таких бивалентных доменов в ДНК, что обеспечивает их быструю регуляцию (активацию и супрессию) как в процессе развития бластоцисты in vivo, так и при культивировании ЭСК in vitro. Также следует принимать во внимание участие в регуляции их экспрессии хроматин-ремодулирующих транскрипционных репрессоров из

семейства Polycomb-белков (PcG), которые могут индуцировать как локальные, так и глобальные перестройки структуры хроматина, тем самым влияя на экспрессию генома.

PcG-гены включают по крайней мере два различных репрессорных комплекса (PRC1 и PRC2-PRC3), строение которых крайне консервативно. Роль их в поддержании плюрипотентности связана с участием в формировании паттерна экспрессии генов, отвечающих за первые этапы развития эмбриона in vivo, формирование плюрипотентных линий ЭСК в культурах in vitro и поддержание недифференцированного состояния стволовых клеток взрослого организма.

Исследования, проведенные на ЭСК человека и мыши, показали, что PRC1 и PRC2 связываются с широким спектром генов, представляющих собой транскрипционные и сигнальные факторы, роль которых в развитии известна. Гены, связанные с PcG-протеинами, в своей промоторной области также содержат гистон H3K27me3, чья супрессивная активность катализируется PRC2. Таким образом, PcG-факторы являются супрессорами транскрипционной активности тканеспецифических генов в ЭСК. В отсутствии одного из компонентов PRC2 - субъединицы Eed - ЭСК претерпевают спонтанную разнонаправленную дифференцировку, при этом отсутствие другого компонента - Ezn2 -никак не влияет на самообновление и сохранение плюрипотентности популяций ЭСК. Это говорит о Eed как об одном из ключевых белков в регуляции поддержания плюрипотентности ЭСК. Тем не менее, фактору PRC2 и белку Eed в литературе уделяется мало внимания.

Таким образом, сложно говорить о роли всех PcG-протеинов в поддержании плюрипотентности ЭСК. Большое число PcG-протеинов ассоциировано с генами Oct4, Sox2 и Nanog, однако не служит для подавления их экспрессии. По-видимому, Oct4, Sox2 и Nanog могут служить сигналами для активации PcG-протеинов и последующей супрессии тканеспецифичных генов, но с уверенностью делать подобный вывод преждевременно.

Плюрипотентность популяций ЭСК определяется активностью специфических транскрипционных факторов, таких как Oct4, Nanog, Sox2 и некоторых других. Эти факторы обладают уникальными паттернами экспрессии, и от их баланса в каждый момент эмбрионального развития зависит коммитирование и дифференцировка эмбриональных стволовых

клеток. В то же время, самообновление и плюрипотеность ЭСК тесно связаны со специфическими модификациями ковалентных связей гистонов с ДНК, а также степенями ассоциации транскрипционных факторов с хроматином, то есть с эпигенетическими факторами. На процессы, связанные с поддержанием свойств ЭСК, влияет активность некоторых ферментов, например хроматин-ремодулирующих факторов из PcG-группы, а также уровень метилирования гистонов и ДНК. Таким образом, невозможно выделить один или несколько ключевых факторов, от которых зависят характеристики ЭСК. Тем не менее, зная всю сложную схему взаимодействий этих факторов, можно предполагать, как отразится изменение экспрессии одного или нескольких из них на свойствах ЭСК.

Потеря неограниченной способности к пролиферации у некоторых взрослых стволовых клеток и/или у их прогениторов может включать эволюционные компромиссы: старение может предотвращать рак. Эмбриональные стволовые клетки демонстрируют неограниченную способность к самообновлению из-за экспрессии теломеразы. Хотя они обладают некоторыми характеристиками раковых клеток, эмбриональные стволовые клетки демонстрируют замечательную устойчивость к нестабильности генома и злокачественной трансформации Сравнительный анализ опухолевых и стареющих клеток показал, что черты их фенотипа во многих случаях противоположны. Раковые клетки не стареют, их характеристики роста и метаболизма противоположны тем, которые наблюдаются при клеточном старении (как репликативные, так и функциональные). По многим таким характеристикам раковые клетки сходны с эмбриональными клетками. Можно сказать, что рак проявляет себя, как локальное неконтролируемое “омоложение организма.” Доступные данные, полученные как на людях, так и на животных, заставляют предположить, что противоположные фенотипические черты старения и рака обусловлены противоположной регуляцией общих генов, таких, как участвующие в апоптозе/прекращении роста или в путях трансдукции сигналов роста в клетке. Например, в стареющих клетках и организмах протоонкогены часто подавлены, в то время как супрессоры опухолей постоянно экспрессируются. В раковых клетках ситуация прямо противоположна: протоонкогеы обычно оверэкспрессированы, в то время как супрессоры опухолей подавлены. Эспрессия локуса INK4a/ARF, по-видимому, не только является основным супрессором опухолей, но также является эффектором старения у млекопитающих. Белок p53 играет критическую роль в предотвращении рака. Он отвечает на ряд клеточных

стрессов либо апоптозом, либо терминальный блок клеточного цикла, называемым старением. Старение у культивируемых клеток связано с увеличением активности p53, а блокирование p53 активности может задержать старение in vitro. Увеличивающееся количество данных свидетельствует о том, что p53 может влиять на старение организма. Старение млекопитающих происходит частично из-за уменьшения восстановительной способности тканевых стволовых клеток. Эти самообновляющиеся клетки становятся злокачественными при воздействии небольшого числа онкогенных мутаций, и перекрывающиеся механизмы супрессии опухолей (т.е. p16(INK4a)-Rb, ARF-p53 и теломер) возникли для защиты от этой возможности. Эти полезные антиопухолевые пути, как оказалось, лимитируют продолжительность жизни стволовых клеток, что вносит вклад в старение.

Таким образом становится возможным условно отобразить при технологии p21:off;p53:on и факторов транскрипции ЭСК на графике выход из седла на высоту геронтологии:

Данные указаны для следующих возрастов:

возраст	число стволовых клеток	число факторов транскрипции
0	100%	100%
30	25%	50%
50	10%	25%
80	5%	10%
110	5%	15%

Клетки могут общаться между собой путем выделения во внеклеточную среду молекул, которые воспринимает система рецепторов другой клетки. Полученный сигнал запускает каскад передачи молекулярного сигнала внутри клетки, передается в факторов транскрипции и, как результат, приводит к включению или вимикнення генов, которые регулирует соответствующий фактор транскрипции.

Примером подобной коммуникации в растений может служить регуляция экспрессии генов под действием этилена под контролем этилен-чувствительных факторов транскрипции. Этилен является фитогормоны, синтез которого происходит в клетках растений и регулирующий созревания фруктов и «старения» и опадение листьев осенью.

У животных примером подобной регуляции выступает эстроген. Секретируемого тканями яичников и плаценты, эстроген проникает сквозь клеточную мембрану клеток-реципиентов, связывается с эстрогеновых рецепторов в цитоплазме и транспортируется в клеточное ядро, где прикрепляется к характерных участков ДНК в промоторному регионе. Следствием чего является изменение транскрипционной активности соответствующих генов.

Эстроге́ны (нем. Östrogene) — общее собирательное название подкласса стероидных женских половых гормонов, производимых, в основном, фолликулярным аппаратом яичников у женщин. Также производятся яичками у мужчин, корой надпочечников и другими внегонадными тканями (включая кости, мозг, жировую ткань, кожу и волосяные фолликулы) у обоих полов. У женщин эстрогены в первую очередь отвечают за формирование женственного облика и бесперебойную работу репродуктивной системы — то есть за и способность зачать и выносить ребенка. Также они уменьшают воспалительные реакции, управляют обменом углеводов и липидов в мышцах, придавая им большую силу, защищают мембраны клеток от повреждений и способствуют их ускоренному делению. О роли женских половых гормонов у мужчин известно меньше. Например, они регулируют работу клеток Лейдига. Эти клетки находятся в семенниках и отвечают за производство главного мужского гормона — тестостерона. Кроме того, судя по всему, эстрогены вносят вклад в здоровье не только женских, но и мужских костей. Есть данные, что нечувствительность к эстрогенам может привести к преждевременному атеросклерозу и другим сердечно-сосудистым заболеваниям. В мужском организме эстрогены существуют только в двух формах, причем уровень E2 выше, чем уровень E1. Эстрадиол образуется из тестостерона — это происходит преимущественно в яичках.

Как было показано выше, исходя из определения транспарентной системы геронтологии, различаются стволовые клетки, как биомаркер функционального возраста. Теоретические массы седла при источнике содержания фенилаланина дают возможность увеличения секреции стволовых клеток красным костным мозгом путём импеданса биективного гистерезиса. Импеданс связь между двумя точками цепи с гармоническим колебанием. Таким образом, сингуляция врачей, то есть контроль пространства, в частности, транспарентной системы, определяет нейронную сеть объектов трансгрессии, где объект – индивидуум, давая,

помимо митогенетических лучей связей, электрические импульсы импеданса, направленные на каждую ткань организма. Поэтому, вопрос омега-спектра биективного гистерезиса медицинской станции регионального контроля состоит в поддержке непосредственно компетенции медиков сингуляцией импеданса.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КЛЕТКИ ЧЕРЕЗ ЕЕ МОРФИЗМ

Со временем жизнедеятельности организма происходит гиперболическая функция величины стволовых клеток. В эмбриональном периоде это внутриутробное развитие, которое превышает юнивельный период от 0 до 21 года жизни человека. Исходя из принципа затухания сигнала регенерации клеток организма через уменьшение количества стволовых клеток, возможно определить функцию f зависимости от времени t как f(t)=1/x.

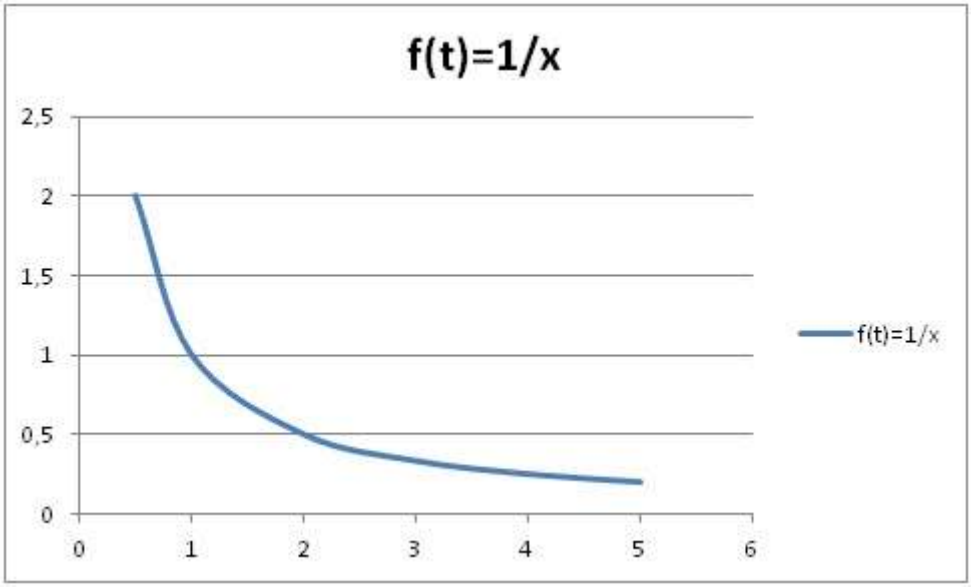


Рис. Гиперболическая кривая стволовых клеток

Тогда возникает вопрос закономерности транспарентности эластичности клетки по мере возрастных анатомических изменений в организме. Транспарентность обуславливает морфологическое строение клетки и имеет вполне конкретные механические процессы. Эти процессы связаны с питанием клетки тирозином, альфа-казеином, миелином и коллагеном.

Фазовое пространство - совокупность всевозможных мгновенных состояний физической системы, снабженной определенной структурой. Фазовой скорости вектор – вектор f(x), исходящий из точки x фазового пространства G автономной системы: x*=f(x). Пусть Г - фазовая

траектория этой системы, проходящая через точку e принадлежащей G; если f(e)=0, то вектор фазовой скорости касается кривой Г в точке e и представляет собой мгновенную скорость движения изображающей точки системы по траектории Г в момент прохождения положения e принадлежащей Г. Если f(e)=0, то точка e принадлежащая G является положением равновесия. Фазовый переход - физическое явление, происходящее в системах и состояниях в том, что в некоторых состояниях равновесия системы сколь угодно малое воздействие приводит к резкому изменению её свойств: система из одной своей однородной фазы переходит в другую. Математически фазовый переход трактуется как резкое нарушение структуры и свойств гиббсовских распределений, описывающих равновесные состояния системы, при сколь угодно малых изменениях параметров, определяющих равновесие.

Фазовое пространство определяет собой процесс образования в ядре CDC-белка, как следует из описания генов CDC, которое являет собой катализатор клеточного деления. CDC-белок в ядре состоит из последовательности аминокислот. Причём оптические формы изомеров аминокислот CDC-белка кодируются зеркально L, D изомеров. Поскольку лемниската Каменкова определяет собой связь между клеточными филаментами и самими клетками, то выражение Шредингера является волновым дуализмом в процессе митоза клетки. Выражение Шредингера является основой для волнового дуализма между материнской и дочерней клеткой, что позволяет сформировать пул связей.

В процессе жизнедеятельности клетки происходит её деление до предела Хейфлика 52 деления. Основную роль играют CDC-белки, кодируемые генами. Использование платформы OMIM дало следующие результаты:

Ген	Локус	Координаты	Описание
CDC6	17q21.2	17:40,287,879-40,304,657	Общий уровень белка CDC6 /Cdc18 остается неизменным на протяжении всего клеточного цикла. Иммунофлуоресцентный анализ белка, меченного эпитопом, показал, что человеческий CDC6/Cdc18 является ядерным в клетках G1- и цитоплазматическим в клетках S-фазы, что позволяет предположить, что репликация ДНК может регулироваться

			транслокацией этого белка
CDC20	1p34.2	1:43,358,981-43,363,203	Иммунопреципитация CDC20 (p55CDC) приводила к образованию белковых комплексов с киназной активностью, которая колебалась в течение клеточного цикла. Поскольку p55CDC не имел консервативных доменов протеинкиназы, эта активность должна быть обусловлена одним или несколькими ассоциированными белками в иммунном комплексе. Самые высокие уровни активности протеинкиназы наблюдались при использовании альфа-казеина и основного белка миелина в качестве субстратов и демонстрировали паттерн активности, отличный от того, который описан для известных циклин-зависимых киназ клеточного деления.
CDC7	1p22.1	1:91,500,851-91,525,764	Протеинкиназа Cdc7 необходима для перехода G1/S и инициации репликации ДНК во время цикла клеточного деления у S. cerevisiae. Hsk1 является гомологом Cdc7 S. pombe. Путем поиска в базах данных EST последовательностей, сходных с последовательностями Cdc7 и Hsk1
CDC14A	1p21.2	1:100,345,001-100,520,277	У S. cerevisiae ген cdc14 необходим для прогрессирования клеточного цикла. Анализ точки действия cdc14 позволяет предположить, что белок действует при позднем делении ядра и может играть определенную роль в подготовке к репликации ДНК во время последующего клеточного цикла.
CDC14B	9q22.32-q22.33	9:96,490,939-96,619,843	Путем скрининга библиотеки сердца человека с частичной кДНК CDC14A, Li etal. (1997) идентифицировали кДНК,

			кодирующие CDC14B. Предсказанный 454-аминокислотный белок CDC14B на 85% идентичен белку CDC14A. Оба белка содержат белок-тирозинфосфатазный домен.
CDC16	13q34	13:114,234,897-114,272,723	CDC16 является 1 из нескольких субъединиц комплекса, способствующего анафазе (APC), который функционирует при переходе от метафазы к анафазе клеточного цикла и регулируется контрольными белками веретена. APC представляет собой убиквитинлигазу E3, которая нацелена на регуляторные белки клеточного цикла для деградации протеасомой, тем самым позволяя прогрессировать в течение клеточного цикла (резюме Йоргенсена и др., 2001).
CDC26	9q32	9:113,266-992-113,275,572	CDC26 является субъединицей комплекса, способствующего анафазе (APC), или циклосомы. APC - это регулируемая клеточным циклом убиквитин-белковая лигаза, которая регулирует важные события в митозе, такие как инициация анафазы и выход из телофазы (Gmachletal., 2000).
CDC73	1q31.2	1:193,122,031-193,254,815	Единственный локус, ассоциированный с гиперпаратиреозом-2 (HRPT2, HPT-JT; 145001), был нанесен на карту в области 15 см в пределах 1q24-q32. Карптен и соавт. (2002) дополнительно уточнили эту область до критического интервала 12 см путем генотипирования у 26 пораженных видов и идентифицировали ген HRPT2 (CDC73), используя позиционный подход-кандидат. Открытая рамка считывания HRPT2 из 1596

			нуклеотидов кодирует белок из 531 аминокислоты. Нозерн-блот-анализ выявил транскрипт объемом 2,7 кб, экспрессируемый на различных уровнях во всех исследованных тканях. HRPT2 и кодируемый им белок, который они назвали парафибромин, эволюционно консервативны; человеческий парафибромин имеет 54% и 25% идентичности с ортологами D. melanogaster и C. elegans соответственно.
CDC40	6q21	6:110,180,427-110,232,232	Путем поиска в базах данных последовательностей гомологов дрожжевых Prp16 и Prp17, которые участвуют в каталитической стадии II, с последующей ПЦР, Чжоу и Рид (1998) выделили кДНК, кодирующие человеческие PRP16 (605584) и PRP17. Выведенный 579-аминокислотный белок PRP17, на 36% идентичный дрожжевой последовательности, содержит 7 потенциальных С-концевых WD-повторов, которые функционируют в межбелковых взаимодействиях.

Логическое рассуждение о принципах лемнискаты Каменкова имеет функцию поведения области рецепторов и конформационных гранул памяти ядра клетки, активирование которых афферентным сигналом центральной нервной системы приводит к увеличению электронно-протонных пар атомов водорода.

Электронодонорно-акцепторные взаимодействия и Н-связь относятся к так называемым специфическим межмолекулярным взаимодействиям. Их энергии обычно невелики по сравнению с энергией химических связей (~100 ккал/моль), для нейтральных молекул в основном электронном состоянии она составляет всего 3-5 ккал/моль. Первый тип специфических взаимодействий связан с перекрыванием электронных оболочек молекул (граничных орбиталей) и в основном электронном состоянии характеризуется небольшим смещением электронной плотности от молекулы-донора электрона к молекуле-акцептору электрона. Под

действием термо-, электро- или фотовозбуждения при достаточной энергии ЭДА комплексы могут перейти в электронно-возбужденное состояние, в котором от молекулы-донора к молекуле-акцептору переносится уже не малая доля электронной плотности, а целый электрон.

Литературные данные взаимного влияния комплексов с переносом заряда и Н-связи не обобщены и сами по себе не дают оснований для каких-либо далеко идущих заключений. Отсутствуют попытки оценить это влияние на количественном уровне, что могло бы дать предсказательную силу рассуждениям о роли водородной связи в процессах переноса электрона.

В связи с этим принципиальное значение имело экспериментальное обнаружение и теоретическое обоснование электронно-протонного эффекта, который устанавливает фундаментальную связь между ЭДА и протонодонорно-акцепторными (ПДА) взаимодействиями молекул. Спектральным проявлением эффекта является значительное (до 1.5 эВ и более) понижение энергии возбужденных уровней ЭДА комплекса при образовании Н-связи. Данный эффект лежит в основе физических явлений, таких как тушение люминесценции с водородной связью или парамагнетизм соединений с водородной связью, в химии он определяет протекание разнообразных и многочисленных реакций, связанных с переносом электрона и протона (суммарно атома водорода).

Вышеизложенное означает, что межмолекулярные взаимодействия электронно-протонного эффекта для индуцированного проявления CDC-белка, как основного механизма клеточного деления, имеют место. Кроме того, при нормализации протонных эффектов через омега-спектр для органогенов с энергией ионизации до 15эВ происходит цикл с наибольшей полнотой митоза клетки.

ТРАНСВИДАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СПЕКТРОВ

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ СПЕКТР

Обозначено три основных метода трансвидации здравоохранения:

1. лекарственная терапия внутриклеточного регулирования,
2. внешний энергетический импульс регулирования G2-C → G0-C герокринологических контуров,

3. психологическая фаза гештальттерапии.

Фазовое пространство - совокупность всевозможных мгновенных состояний физической системы, снабженной определенной структурой. Фазовой скорости вектор – вектор f(x), исходящий из точки x фазового пространства G автономной системы: x*=f(x). Пусть Г - фазовая траектория этой системы, проходящая через точку e принадлежащей G; если f(e)=0, то вектор фазовой скорости касается кривой Г в точке e и представляет собой мгновенную скорость движения изображающей точки системы по траектории Г в момент прохождения положения e принадлежащей Г. Если f(e)=0, то точка e принадлежащая G является положением равновесия. Фазовый переход - физическое явление, происходящее в системах и состояниях в том, что в некоторых состояниях равновесия системы сколь угодно малое воздействие приводит к резкому изменению её свойств: система из одной своей однородной фазы переходит в другую. Математически фазовый переход трактуется как резкое нарушение структуры и свойств гиббсовских распределений, описывающих равновесные состояния системы, при сколь угодно малых изменениях параметров, определяющих равновесие.

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о молекулярных структурах, приводящих к фазовому переходу, через внешнюю мембрану клетки и внутренней секреции клетки, приводящей к изменению состояния.

Есть две биомодели - мужчины и женщины. Есть основные показатели жизнедеятельности. Есть две альфа-модели, каждая из которых описывает мужчину и женщину соответственно в возрасте 35-40 лет. Исходя из терминов физиохирургии, каждая модель описывается через анатомическую структуру и ионизацию в клеточном разрешении. Бета-модели строятся для каждого из пациентов, либо подросткового возраста, либо пожилого возраста, либо среднего возраста. Возможно для подросткового возраста рассматривать митоз, для пожилого возраста рассматривать астению G0-C герокринологического контура, для среднего возраста рассматривать схождение к альфа-модели по преодолению ретикулярного барьера бета-модели. То есть стяжение или математическое ожидание биомодели к альфа-модели 35-40 лет.

Для ретикулярного барьера необходимо коррелировать анатомию и ионизацию. Анатомия вполне может быть восстановлена из апоптоза для пожилого возраста если брать за основу классику анатомии по показателям

для альфа-модели системы жизнедеятельности, которые являются слоями трансгрессии как гуморального, так и гомеостазного восприятия исходя из гомеостазной нервной системы, содержащей матрикс в макроскопическом разрешении. Исходя из физических принципов G0-C, можно говорить о фазовом пространстве с фазовыми переходами по вектору фазовой скорости. Это ключевое в здравоохранении.

Тогда становится возможным, опираясь на трансгрессию биомодели, выводить бета-модели до альфа-моделей, формируя таким образом ретикулярный барьер для преодоления которого необходимы понятия фазы трансгрессии. По фазам трансгрессии определяется отклонение системы от положения равновесия, в котором находится альфа-модель. Бета-модели содержат информацию о паталогиях, которые превалируются в заболевания, терапия которых определяется либо лекарственной терапией, либо гамма-гистерезисом. Поэтому возможно при контрасте альфа-модели и бета-модели определить усилие, необходимое для ретикулярного барьера.

Здесь плавно вернулись к мезомерии. Напомню, мезомер есть электрически активное молекулярное соединение с активными молекулярными орбиталями. Скорость изменения клеточного уровня возрастает и ускоряется клеточное деление. Мезомер получается из активного несущей волны с модуляцией на G2-C, распространяемый в обратном порядке на органы и ткани до клеточного уровня сигнала. Фон, формируемый гистерезисным генератором медицинской станции, есть как раз мезомерное свойство клеток.

Давайте посмотрим, что даёт фундаментальная математическая теория относительно биекции. Биекция или биективное отображение множества A в множество B - отображение $f:A\rightarrow B$, при котором различные элементы из A имеют различные образы и $f(A)=B$. Другими словами, f - взаимно однозначное отображение A на B, или отображение, являющееся одновременно инъекцией и сюрьекцией. Поэтому, если измерить биекцию между двумя индивидами, то будем наблюдать f. Тогда аппаратное разрешение биекции состоит в обратной волне, как свойство индивида. При этом, если в качестве аппаратной волны иметь дифференциальный гистерезис частотной модуляции биомодели, то обратная волна будет основана на векторе Пойнтинга и иметь свою идентификационную частоту.

Согласно многочисленным исследованиям воздействия полей на человека неопасной считается плотность тока в организме ~10мА/м^2, что соответствует при частоте 50 Гц напряженности внешних полей 20 кВ/м и 4 кА/м. При больших плотностях наблюдаются такие последствия, как обратимые изменения скорости синтеза протеинов и ДНК, нарушения ионного равновесия, концентрации промежуточных продуктов обмена и активных веществ в клетках, изменения процессов деления клеток и т.п. При плотностях тока 100—1000 мА/м^2 могут происходить сильные возбуждения клеток и тканей, центральной нервной системы, возникают болевые ощущения, а при больших плотностях тока возможны аритмия и фибрилляция сердца. Интересно отметить, что напряженность полей, кратковременно создаваемых приборами электротерапии в организме человека, как правило, выше границы восприимчивости (ощущения человеком наличия поля), а при работе дефибриллятора в сердечной мышце создается импульсное поле напряженностью ~600 В/м, что соответствует плотности тока ~60 А/м^2. Таким образом, следует четко различать возможные негативные или позитивные последствия электрических и магнитных полей в зависимости от их напряженности и экспозиции

Плотность тока ~10 мА/м^2 в теле человека считается уровнем естественных биотоков. Все клетки нормально функционируют при такой плотности тока. Частоты биотоков, как правило, лежат в диапазоне 4—1000 Гц. Регистрация сигналов, связанных с биотоками (электрокардиограммы, энцефалограммы) является эффективным средством диагностики состояния организма человека.

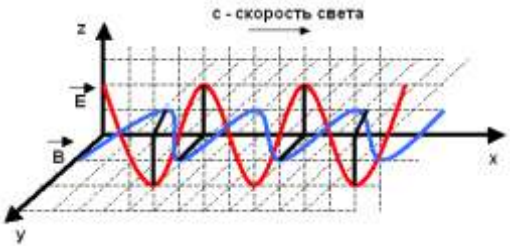
Более удобным для пользования является не плотность тока, а ток, протекающий через тело по направлению рука-рука. Безопасный для человека ток зависит от времени его воздействия. Согласно ГОСТ 12.1.038 эти зависимости для производственных и бытовых условий приведены в таблице.

Предельно допустимые токи через тело человека в зависимости от времени протекания при частоте 50 Гц, мА

Условия	Время протекания, с											
	0,01-0,08	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	>1,0
Производственные	650	400	190	160	140	125	105	90	75	65	50	6
Бытовые	220	200	100	70	55	50	40	35	30	27	25	2

Электростимуляция — воздействие на организм импульсами электрического тока с целью возбуждения, усиления или восстановления ослабленной или болезненно измененной деятельности определенных органов и систем. Наиболее часто применяется для нормализации функций двигательных нервов и мышц. Как правило, это временная электростимуляция, состоящая из одного или нескольких курсов, в отличие от заместительной электростимуляции, которая проводится в течение всей жизни, напр., электрокардиостимуляция. Для успешного проведения электростимуляции важен правильный выбор параметров тока, которые должны быть адекватны функциональному состоянию стимулируемого органа, при наименьших неприятных ощущениях и побочных реакциях, как правило, с напряжением 18В.

Электромагнитная волна описывает синхронные колебания:



$$\frac{dE}{dr} = 0, \left[\frac{d}{dr}E\right] = -\frac{dB}{dt}; E = E_0 e^{-i\omega t + i(kr)}$$

$$\frac{dB}{dr} = 0, \left[\frac{d}{dr}B\right] = \frac{1}{c^2}\frac{dE}{dt}; B = B_0 e^{-i\omega t + i(kr)}$$

Омега-спектр представляет собой взаимодействие электрических зарядов по принципу закону Кулона с магнитным моментом:

$$F = \mu k \frac{|q_1||q_2|}{(r_1 - r_2)^2}, \text{ где}$$

$\mu = \frac{q_0 \hbar}{2m_e} = 9{,}2731 * 10^{-34} \frac{Дж}{Тл}$ - магнитный момент, где η - постоянная Планка, m_e – масса электрона; q_0=1,6022*10^{-19}Кл – элементарный электрический заряд; магнитный момент ориентирован параллельно спину или угловому вектору энергии ротации;

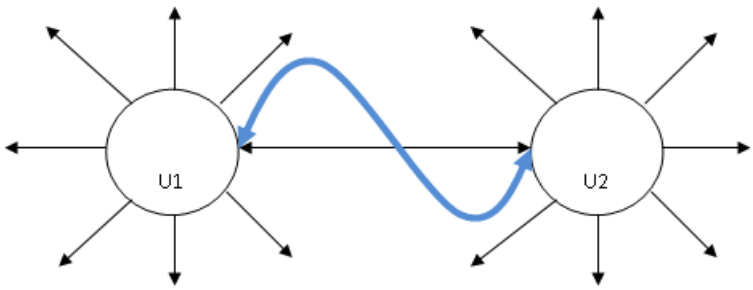


Рис. Логарифмическое ядро связи омега-спектра

Омега-спектр как переменное электромагнитное поле от источника возбуждает молекулярные электронные орбитали мезомеров, что приводит к возникновению электрического тока в приемнике.

Электродвижущая сила индукции рассматривается через объемный потенциал напряжения для Вольт, что позволяет через квантовый уровень подойти к рассмотрению системы электронов мезомера, необходимой для построения связности системы молекул.

Энергия радиоволн крайне низка, но они возбуждают слабые колебания электронов в антенне. Эти колебания затем усиливаются и регистрируются. Поскольку переменный электромагнитный контур организма является проводящим, то организм способен воспринимать и реагировать на частотную модуляцию омега-спектра, таким образом корректируя состояние организма.

Показания:

- профилактика атрофии мышц при вынужденной гипокинезии;
- профилактика флеботромбозов в послеоперационном периоде;
- периферические параличи и парезы — для поддержания трофики и работоспособности мышцы в течение периода восстановления пораженного нерва;
- спастические парезы — с целью улучшения трофики перерастянутых мышц, снижения спастичности и по возможности восстановления двигательной функции;
- нарушения двигательной функции желудка, кишечника, желчных путей, матки, мочеточника, мочевого пузыря;
- расстройство периферического артериального и венозного кровообращения и лимфотока;
- стимуляция диафрагмы и мышц брюшной стенки с целью улучшения дыхания;
- нарушение функции сфинктеров и др.
- хронические болевые синдромы
- нарушения функции нервной системы

Теория модуляции Ω-спектра строится инфинитезимальной теории с глубокими слоями, причем исходя из распределения Ω-спектра $p(x) = df(x) + \int f(x)dx; \mathrm{EX} = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)dx; DX = \left.\frac{\mathrm{df(x)}}{\mathrm{dx}}\right|_{0}^{+\infty}$ при выполнении условий

комплекснозначной функции. Поскольку комплексная функция задана на плоскости, существование предела $\lim_{h\to 0}\frac{f(z+h)-f(z)}{h}$ (h – комплексное число) означает, что он одинаков при стремлении к z с любого направления x и y. Этот факт накладывает существенные ограничения на вид функций-компонент u,v и определяет их жёсткую взаимосвязь (условия Коши — Римана).

Распределение Ω-спектра $p(x)=df(x)+\int f(x)dx; \mathrm{EX}=\int_{-\infty}^{+\infty} f(x)dx; DX=\left.\frac{\mathrm{df(x)}}{\mathrm{dx}}\right|_{0}^{+\infty}$ при трансгрессии как дифференциальных элементов слоев S при базе B и интегрируемой инфинитезимальной структуре равносильна тождественному выражению $\frac{dS_j}{dB}=\int[u+v(x,y)+y]dS$. Характеризуется использованием Левнера метода для теории однолистных функций, заключающихся в использовании Левнера уравнения для решения экстремальных задач. Левнера уравнение – дифференциальное уравнение вида $\frac{dw}{dt}=-w\frac{1+e^{i\alpha(t)}w}{1-e^{i\alpha(t)}w}$, где α(t) – действительная непрерывная на интервале $-\infty<t<+\infty$ функция. Обобщением Левнера уравнения является уравнение Куфарова-Левнера $\frac{dw}{dt}=-wP(w,t)$. Тогда для уравнения Куфарова-Левнера выполняются формальности определения потока. Поток – понятие векторной теории поля, состоящий из узлов (слоев бесконечно малой толщины) кортежа $s=<s_1,\ldots,s_m>$. Согласно математической теории поток – вид, состоящий из кортежей, для которых выполняются правила:

- существует эффективное правило a (т.н. закон потока), согласно которому для всякого кортежа можно выяснить, является ли он узлом потока
- пустой кортеж является узлом всякого потока
- если кортеж есть узел потока, то всякий его начальный кортеж вида $<s_1,..,s_j>$, $j\le m$, также явлется узлом потока
- если кортеж $s=<s_1,\ldots,s_m>$ узел потока, то найдутся точно такое $k=m+1$, что $s=<s_1,\ldots,s_m,s_k>$ есть узел потока

Исходя из нормированности векторного пространства можно говорить о пучковой системе распределения в инфинитезимальной структуре, к которой относится пучок. понятие инфинитезимальной структуры, которое состоит в структуре на n-мерном дифференцируемом многообразии M^n,

которая определяется приведением структурной дифференциальной формы D_n' главного расслоения репера r-порядка на M^n, т.е. обратимых r-струй на |Rn в Vn с началом O∈|Rn, к некоторой своей подгруппе Ли G.

Для сети молекулярных структур мезомера можно говорить о многомерном диффузионном процессе, который обычно называется марковский процесс $X(t)=\{X_1(t),\ldots,X_n(t)\}$ в n-мерном векторном пространстве, переходная плотность которого p(s,t,x,y) удовлетворяет условиям:

$$\int_{|y-x|>\varepsilon} p(t,x,t+\Delta t,y)dy = o(t)$$

$$\int_{|y-x|\le\varepsilon} (y_k - x_k)\, p(t,x,t+\Delta t,y)dy = a_k(t,x)\Delta t + o(t)$$

$$\int_{|y-x|\le\varepsilon} (y_k - x_k)(y_j - x_j)\, p(t,x,t+\Delta t,y)dy = 2b_k(x,t)\Delta t + \mathrm{o(t)}$$

$$k,\, j = [1,n];\, x = (x_1,\ldots,x_n);\, y = (y_1,\ldots,y_n)$$

- вектор $a=\{a_1(x,t),\ldots,a_n(x,t)\}$ характеризует локальный слой процесса ξ(t),
- матрица $\sigma^2=\|2b_{kj}(t,x)\|$ характеризует среднеквадратичное отклонение процесса ξ(t) от исходного положения x за малый промежуток времени от t до Δt.
- p(s,t,x,y) – переходная плотность непрерывна по x и s вместе с производными $\frac{d}{dx}p(s,x,t,y); \frac{d^2}{dx^2}p(s,t,x,y)$ является фундаментальным решением уравнения $\frac{d}{ds}p(s,t,x,y) = -a(s,x)\frac{d}{dx}p(s,x,t,y) - \frac{1}{2}\sigma^2(s,x)\frac{d^2}{dx^2}p(s,t,x,y)$, которое называется обратным уравнением Колмогорова, где a(t,x) коэффициент сноса, $\sigma^2(t,x)$ коэффициент диффузии.

Омега-спектр представляет переменное электромагнитное поле пространства от источника. За счет переменного значения поля достигается возбуждение электронов в приемнике, что индуцирует физико-химические реакции. За счет возникновения момента энергии между квантами происходит реакция взаимодействия, что обуславливает принцип закона сохранения заряда $E=E_{кин}+E_{пот}$, с переходом видов

энергии, в частности, из потенциальной $E_{пот} = mg$ в кинетическую энергию $E_{кин} = \frac{mv^2}{2}$.

Система взаимодействий в организме есть химико-электрическая реакция электролиза, в котором присутствуют два электрода. Это удельные массы атомов Na+ и K-. Между ними существует разница потенциалов, которая приводит к импульсу тела, постоянного пульса. Удельные веса электродов дают физическую систему поддержания заряда, который представляет кинетическую систему. Мезомеры есть молекулярные соединения с молекулярными электронными орбиталями электронов, что позволяет мезомерам на физическом уровне вступать в реакции химических свойств между собой. Однако сама ДНК хромосомы также является мезомером, который подвержен влиянию частотной модуляции омега-спектра.

Исходя из вышеизложенного, возможно определить параметры амплитуды омега-спектра для энцефалокардиокинеза по тому фактору, что альфа-модель здравоохранения индекса здоровья IH=10:

Сила тока	Сопротивление	Напряжение	Частота
10 мА/м^2	1000 Ом/м^2	18 В	250 Гц

Благодаря возбуждению молекулярных электронных орбиталей достигается возбуждение электрического тока на приемнике. Поскольку электронная активность головного мозга является критической для всего функционала организма, то происходит активизация нейронных спайков. Активность физиологии головного мозга приводит к нейрогормональной секреции гипоталамо-гипофизарной системы, которая по генетической карте геронтологии имеет включение 90% генов, приводя в соответствие с синапсами продолговатого мозга.

Вертеброграмма – кривая положения сигнала центральной нервной системы позвоночника. Вертеброграмма позволяет определить по гармоническому волновому дифференциальному уравнению Лапласа второго порядка применение омега-спектра частотной модуляции митогенетического луча.

Таким образом, выражение $F(X) = \sum_{n=1}^{33} \frac{d^2 f(X)}{dx_n^2}$, где X – кортеж позвонков, описывает норма функция состояния электрического сигнала позвоночного столба. С учетом ликвора спинномозговой жидкости изоэлектрическая точка pI=7,3, что дает возможность кислотному содержанию ликвора генерировать электрический сигнал.

Известно, что второй позвонок шейного отдела C2 axis имеет проводимость между головным отделом и туловищем. Это значит, что существуют две гетероклинические точки нервной системы – позвонок C1 atlant и позвонок C2 axis. Для нормального функционирования всех органов и систем жизнедеятельности необходима проводимость электрического сигнала. Axis имеет уникальную особенность – равновесие между головным отделом и этногенетическими системами.

Любое физическое воздействие на C2 позвонок приводит к нарушению проводимости иннофизимального канала, что может привести к летальному исходу. Возможно и наоборот, при запитывании проводимости axis возможно корректировка вертеброграммы, начиная с головного мозга.

В этом случае, вертеброграмма будет определять коррекцию проводимости позвонков по разнице значений между норма функция и отклонением позвонка.

Продолговатый мозг отвечает за жизненный цикл каждой клетки, что позволяет регулировать от митоза до апоптоза с Т-лимфоцитами, активизирующихся за счет рекомбинантного аденовируса Ad5 (см. «Лекарственная фаза»).

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СПЕКТР

Известно о трех факторах терапии геронтологии, которые составляют трансвидацию. Лекарственная фаза – активизация иммунной системы в ответ на накопление продуктов распада клеток, приводящего к воспалению организма.

Генная терапия – коррекция заболевания путем введения в клетку-мишень генетических конструкций с целью лечебного воздействия. Генетические манипуляции с клетками человека нацелены на получение экспрессии гена, приближенной к нормальным физиологическим значениям. Генная терапия корректирует соматические, а не зародышевые клетки, чтобы избежать передачу генетически модифицированной ДНК следующим поколениям.

Чтобы произошла репликация аденовируса, клетка-хозяин должна быть переведена в S-фазу вирусными белками, взаимодействующими с белками клеточного цикла. Действующее вещество имеет бензольное кольцо с 6π электронами. Бензольное кольцо является катализирующим биохимические процессы, где остаток с аминокислотными остатками влияет на репаративную регенерацию красного костного мозга, вызывая катализ стволовых клеток.

Действующее вещество в S-фазе клеточного цикла имеет вектор IV(-) группы крови, что позволяет использовать вектор для любого реципиента.

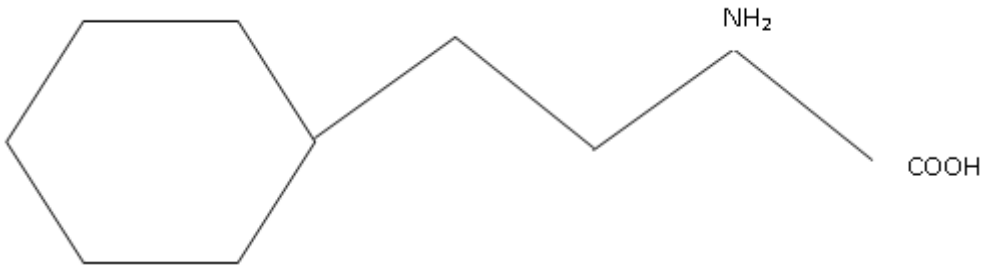


Рис. Действующее вещество аденовируса

Рекомбинантный аденовирус человека серотипа 5 (Ad5/35F-IL2) с модифицированными фиберами, содержащими С-концевой knob-домен фибера аденовируса человека серотипа 35, и несущий ген рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Интерлейкин 2 рекомбинантный белок, rhIL-2 человека, стимулирует пролиферацию клеток линии CTLL-2. Роль энергетического метаболизма *клеток* цитотоксической *линии CTLL-2* в механизме контроля их выживания аутокринными факторами.

Благодаря модификации фиберов аденовирус способен эффективно доставлять генетическую информацию в клетки лейкоцитарной фракции красного костного мозга человека, а также в линии KG-1A (миелоцитарный лейкоз) и U937 (моноцитарный лейкоз) опухолевых клеток крови, в норме резистентных к инфекции аденовирусом человека серотипа 5. Методом проточной цитофлуориметрии установлено, что модифицированный Ad5/35F эффективно проникает в популяции моноцитов, гранулоцитов и бластных клеток красного костного мозга человека. Показана экспрессия интерлейкина-2 в CAR-негативных костномозговых лейкоцитах (3682.52 ± 134.21 пг/мл) и клетках линий KG-1A (748.3 ± 32.8 пг/мл) и U937 (421.5 ± 59.4 пг/мл), трансдуцированных Ad5/35F-IL2. Аденовирус с модифицированным фибером может использоваться в качестве вектора для эффективной доставки гена интерлейкина-2 человека в нормальные и опухолевые клетки гемопоэтического ряда. Большинство аденовирусов человека содержат в подвижной области между этими доменами консервативную последовательность – треонин–лейцин–триптофан–треонин (TLWT).

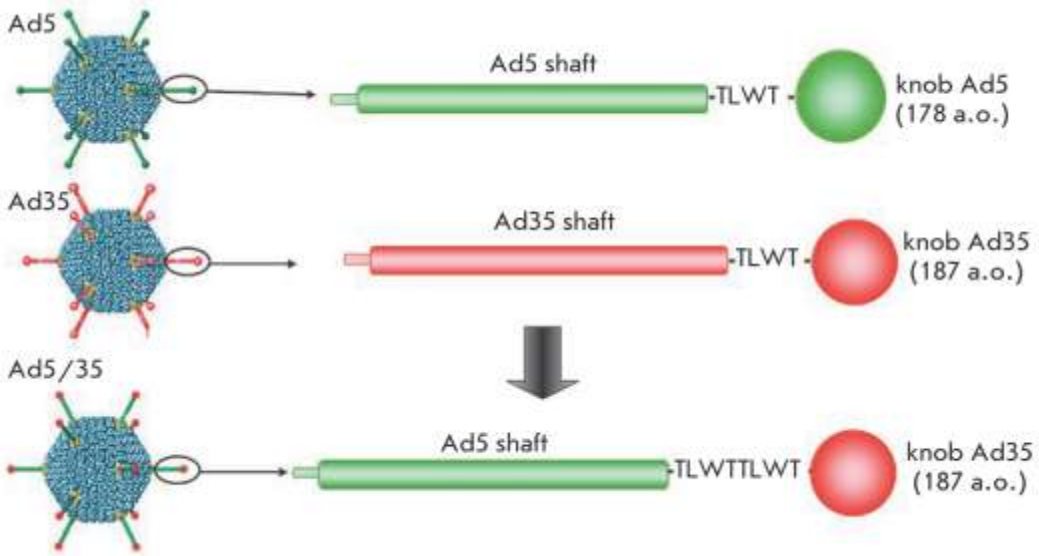
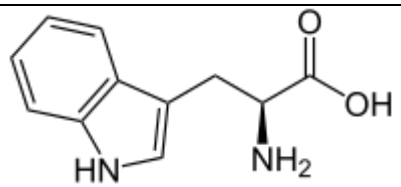
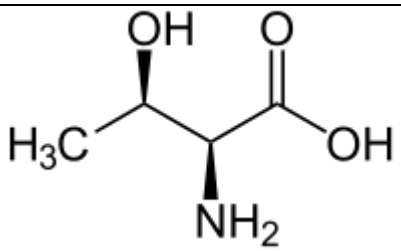
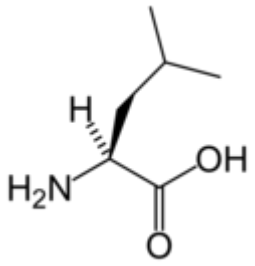


Рис. Схема модификации фиберов адено вируса человека серотипа 5 путем замены его С-концевого knob-домена на аналогичный домен фибера аденовируса человека серотипа 35.

L-триптофан является протеиногенной аминокислотой и входит в состав белков всех известных живых организмов. Относится к ряду гидрофобных аминокислот, поскольку содержит ароматическое ядро индола. Недостаток триптофана у человека приводит к сильному похудению, выпадению и кариесу зубов, облысению, дерматитам, невритам, психическим расстройствам (депрессии, нарушению сна и т.д.).	
L-треонин вместе с 19 другими протеиногенными аминокислотами участвует в образовании природных белков. Для человека треонин является незаменимой аминокислотой. Бактериями и растениями треонин синтезируется из аспарагиновой кислоты через стадию образования гомосерин-О-фосфата. Треонин участвует в синтезе коллагена и эластина, в белковом и жировом обмене, стимулирует иммунитет, помогает работе печени, препятствуя отложению в ней жиров. Треонин регулирует нейропередачу в головном мозге и помогает бороться с депрессией. Дополнительный приём увеличивает умственную работоспособность, подавляет патологическое влечение к алкоголю, купирует алкогольный абстинентный синдром. Треонин необходим для увеличения массы скелетных мышц, входит в состав ряда	

пищеварительных ферментов и иммунных белков, играет важную роль в синтезе пуринов и глицина, служит источником энергии, регулирует пищевое поведение.	
Лейцин — алифатическая аминокислота с химической формулой $HO_2CCH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$. Имеет в своей структуре один хиральный центр и может существовать в виде D- или L-оптических изомера, а также в виде рацемата (смеси равных количеств D- и L-изомера). В живых организмах встречается в виде L-изомера.	

Таким образом, рассмотрев аденовирус Ad5 интерлейкина-2, при действующем веществе репаративной регенерации, при энергетическом спектре получаем схему стволовых клеток красного костного мозга, где ген CDC деления клетки при включенном гене NANOG:on определяет дифференцирующий потенциал, или потентность, стволовых клеток — это способность производить определённое количество разных типов клеток.

Приведение через энергетический спектр мезомерного свойства молекулярных электронных орбиталей ДНК хромосом дает возможность через тотипотентные стволовые клетки зиготы половых желез организма дать определение катализа генетической карты юнивельного периода в периоде старения. Это становится возможным при включении гена NANOG:on.

Клиническая картина геронтологии астения G0-C контура и дистрофия. Дистрофия сложный метаболический процесс, приводящий к нарушениям функций клетки и ткани в целом. Здесь можно воспользоваться двумя инструментами. Первый это трансгрессия, второй это трансвидация. Трансвидация приводит к изменению всей системы организма в сторону альфа-модели. Из лекарственных препаратов рекомендации тирозин и кальций содержащие средства. Энергетический спектр трансвидации 250Гц, сила тока 10мА/м^2. Дистрофия в 80% случаях возникает из-за энергодефицита. То есть отсутствует необходимый импульс достаточной мощности, который регулирует молекулярные орбитали.

Астения G0-C контура может быть вызвана нарушением синаптического потенциала, нарушением кровоснабжением головного мозга и др. Для устранения астенических признаков применяются ноотропы.

Ноотропы — это нейрометаболические стимуляторы, которые оказывают положительное действие на сложноорганизованные психофизиологические процессы. Механизм их действия связан с восстановлением биоэнергетических и метаболических функций нейрона, а также нейромедиаторных систем головного мозга. Принцип работы ноотропных препаратов, как следует из их названия, направлен на улучшение работы отделов головного мозга, которые отвечают за обучение, память, внимание и иные когнитивные функции.

Ноотропные препараты — это лекарства, содержащие органические или синтетические действующие вещества, а также их производные, стимулирующие работу нейромедиаторов. Они объединены в фармакотерапевтическую группу с АТХ-кодом N06BX («Другие психостимуляторы и ноотропные препараты»).

Целью назначения ноотропных средств является восстановление когнитивных функций головного мозга, отвечающих за процессы взаимодействия с принимаемой информацией, в частности:

- восприятия (информации, — прим., и далее);
- обработки;
- анализа;
- запоминания;
- хранения;
- соотнесения;
- выводов.

Ноотропные средства применяют и в других областях клинической медицины. Например — в педиатрии, где ноотропы помогают восстановить дефицит аминокислот, нарушающий биосинтез белка в организме и метаболические процессы в целом. В частности, врач может назначать ноотропы для детей с признаками задержки речевого и психического развития, умственной отсталости, последствий перинатального поражения центральной нервной системы. Врачи иных специализаций (логопеды, неврологи, эндокринологи, гинекологи, урологи, офтальмологи) могут назначать ноотропы в зависимости от симптомов, в том числе в комплексной терапии, при различных заболеваниях и состояниях:

- нейролептическом синдроме;

- заикании, логоневрозе;
- гиперкинезах, дискинезии;
- расстройствах мочеиспускания;
- бессонницы и иных нарушений сна;
- головных болях различной этиологии;
- головокружениях;
- морской болезни;
- открытоугольной глаукоме;
- сосудистых заболеваниях сетчатки;
- заболеваниях желтого пятна;
- диабетической ретинопатии;
- болезни Альцгеймера;
- болезни Паркинсона;
- болезни Хантингтона;
- при последствиях ЧМТ.

Иными словами, спектр применения ноотропных препаратов широк и не ограничивается только лишь психическими расстройствами. Щадящий терапевтический механизм препаратов данной группы позволяет назначать ноотропы новорожденным и детям грудного возраста, а также пожилым людям. Немаловажным является и тот факт, что ноотропные препараты внесены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Механизм действия ноотропов на сегодняшний день до конца не изучен. Однако принцип, лежащий в основе терапевтического эффекта, неоднократно подтвержденный in vivo, по сей день вызывает интерес у исследователей в области биохимии, цитологии и фармакологии. В частности, исследователи знают, что эффективность ноотропов в клинической медицине связана с несколькими механизмами, наблюдаемыми на клеточном уровне в ЦНС:

- усиливают синтез АТФ и его производных;
- усиливают процесс синаптической передачи в ЦНС;
- усиливают пластический процесс в ЦНС за счет повышения синтеза РНК и белков;
- усиливают процесс утилизации глюкозы;
- оказывают мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффект.

Таким образом, механизм действия ноотропных препаратов связан с восстановлением метаболических и биоэнергетических процессов в головном мозге, отражающихся на настроении, работоспособности и самочувствии человека. Правильно подобранный ноотроп будет обладать необходимыми для лечения эффектами, которые проявляются на длительной дистанции при условии соблюдения рекомендаций лечащего врача (например, относительно рационального и здорового образа жизни, посещения сеансов психотерапии, приема лекарственных препаратов первой линии).

Эффективность ноотропов, в частности, объясняется терапевтическим действием на нейромедиаторные системы головного мозга — моноаминергическую, холинергическую и глутаматергическую. Ноотропы помогают восстановить регуляцию синтеза фосфолипидов и белков в нейронах, нормализовать структуры клеточных мембран; снизить потребность нейронов в кислороде; подавить образование свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран; повысить защиту нейронов к неблагоприятным факторам, влияющим на их правильное функционирование.

МОНОАМИНОВЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

К классическим моноаминам относятся: гистамин, адреналин, дофамин, норадреналин, серотонин, мелатонин. Моноаминовые нейромедиаторы и нейромодуляторы выполняют роль нейротрансмиттеров в моноаминергических системах ЦНС, которые регулируют разнообразные процессы в организме, в том числе:

- эмоциональное состояние;
- познавательную деятельность;
- концентрацию внимания;
- способность запоминать информацию;
- процессы возбуждения.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Холинергические нейромедиаторы в ЦНС отвечают за процессы возбуждения и торможения в организме. Нейротрансмиттеры данной системы ЦНС поддерживают автономную работу внутренних органов и жизненно важные процессы, связанные с работой иннервируемых органов,

участвуют в передаче импульсов двигательной активности. Холинергический дефицит напрямую влияет на дисбаланс связанных с ней структур ЦНС и может стать причиной развития:

- неврологической симптоматики;
- эмоционально-волевой патологии.

ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Глутаматергические нейромедиаторы включены в процессы ЦНС, связанные с когнитивной функцией — помогают обрабатывать и хранить информацию. Помимо этого данные нейротрансмиттеры отвечают за моторную координацию, реакцию на болевые ощущения, иммунную реакцию организма; отвечают за качество передачи нервных импульсов и состояние нервной системы в целом.

Результатом комплексного воздействия ноотропных средств является улучшение биоэлектрической активности и интегративной деятельности мозга, что проявляется характерными изменениями электрофизиологических паттернов (облегчение прохождения информации между полушариями, увеличение уровня бодрствования, усиление абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика). Повышение кортикосубкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание обозначать препараты ноотропного ряда как «стимуляторы познавания».

Ноотропный эффект лекарственного средства может быть как первичным (непосредственное воздействие на нервную клетку), так и вторичным, обусловленным улучшением мозгового кровотока и микроциркуляции, антиагрегантным и антигипоксическим действием.

Для обозначения веществ этой группы существует ряд синонимов: нейродинамические, нейрорегуляторные, нейроанаболические или эутотрофические средства, нейрометаболические церебропротекторы, нейрометаболические стимуляторы. Эти термины отражают общее

свойство препаратов — способность стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных нарушениях (аноксии, ишемии, интоксикациях, травме и т.д.), возвращая их к нормальному уровню.

Дистрофия клеток и тканей (греч. dys- + trophe питание) — патологический процесс, возникающий в связи с нарушением обмена веществ и характеризующийся появлением в клетках и тканях продуктов обмена, измененных количественно или качественно. Дистрофия клеток и тканей рассматривается как один из видов повреждения.

Причины, ведущие к дистрофии клеток и тканей, очень разнообразны: расстройство крово- и лимфообращения, иннервации, гипоксия, инфекция, интоксикация, гормональные и энзимные нарушения, наследственные факторы и др. В основе развития дистрофии лежит расстройство регуляторных механизмов (ауторегуляции клетки, транспортных систем, интегративных нейроэндокринных систем трофики), обеспечивающих трофику. Расстройства механизмов ауторегуляции клетки, которые могут быть вызваны разнообразными факторами (гиперфункция, токсические вещества, радиация и др.), ведут к энергетическому дефициту и нарушению ферментных процессов. Ферментопатия, приобретенная или наследственная, является в таких случаях основным патогенетическим звеном и выражением дистрофии. При нарушении работы транспортных систем (микроциркуляторного русла крови, лимфы) развивается гипоксия, и она становится ведущей в патогенезе таких дисциркуляторных дистрофии. С расстройством эндокринной регуляции трофики (тиреотоксикоз, диабет, гиперпаратиреоз) связано возникновение эндокринной, а с нарушением нервных механизмов трофики (нарушения иннервации, опухоль головного мозга и др.) — нейротрофической и церебральной дистрофией. Среди морфогенетических механизмов, ведущих к развитию дистрофии, различают инфильтрацию (напр., инфильтрация белком эпителия проксимальных канальцев почек при нефрозах, инфильтрация липоидами интимы артерий при атеросклерозе), извращенный синтез (синтез гемомеланина при малярии, синтез патологического гликопротеида — амилоида при плазмоцитоме), трансформацию и декомпозицию (распад липопротеидов мембран клетки, напр, гепатоцита при жировой дистрофии, или волокнистых структур и основного вещества стенки сосуда при фибриноидном набухании). Изучение механизмов развития дистрофии стало возможно благодаря

применению гистохимии, электронной микроскопии, ауторадиографии, гисто-спектрографии и др.

В зависимости от преобладания нарушений того или иного вида обмена различают белковые, жировые, углеводные и минеральные дистрофии. Изменения, связанные с нарушением обмена, могут проявляться преимущественно в специализированных элементах паренхимы или в строме либо в равной мере в паренхиме и строме. В связи с этим дистрофию делят на паренхиматозные, мезенхимальные и смешанные. Дистрофия может иметь общий (системный) и местный характер.

Белковая дистрофия клеток и тканей или диспротеиноз, обусловлена избыточным поступлением белков в клетки или межклеточное вещество, извращенным синтезом белков или же распадом тканевых структур; физико-химические и морфологические свойства белка при этом изменяются. Жировая дистрофия клеток и тканей, или липидоз, характеризуется изменением количества жира в жировых депо, появлением липидов там, где в норме их нет, и изменением качества липидов в клетках и тканях. Она может касаться как нейтрального жира жировой ткани, так и цитоплазматического жира, в основном липоидов. Нарушение обмена нейтрального жира проявляется в уменьшении или увеличении его запасов; оно может быть общим или местным. Общее уменьшение количества жировой ткани характерно для истощения, местное — для регионарной липодистрофии; общее увеличение запасов жира ведет к ожирению, местное — наблюдается при атрофии ткани или органа (жировое замещение), при ряде нейроэндокринных расстройств. Нарушение обмена липоидов наиболее часто встречается в клетках паренхиматозных органов (миокарда, печени, почек) — паренхиматозный липоидоз, реже оно характеризуется отложением различных видов липоидов в ретикулоэндотелиальной системе — системные липидозы, болезни накопления (Гоше болезнь, Ниманна-Пика болезнь). Жировая дистрофия стенок кровеносных сосудов (мезенхимальный липоидоз) лежит в основе атеросклероза. Углеводная дистрофия клеток и тканей касается нарушения обмена полисахаридов, мукополисахаридов и гликопротеидов. Чаще всего встречаются нарушения обмена полисахарида гликогена. Они ярко выражены при сахарном диабете, когда тканевые запасы гликогена резко уменьшаются, и при гликогенозах, характеризующихся избыточным отложением гликогена (болезни накопления) в печени, сердце, почках, скелетных мышцах.

Минеральные дистрофии обычно имеют смешанный характер: нарушается обмен калия, кальция, железа и меди. Увеличение количества калия в крови и тканях отмечается при аддисоновой болезни; дефицитом калия объясняют возникновение наследственной болезни — периодического паралича (Пароксизмальная миоплегия). Нарушения обмена кальция — кальциноз, известковая дистрофия, или тканевое обызвествление,— характеризуются выпадением извести в тканях в виде плотных масс; различают метастатическое (известковые метастазы), дистрофическое (петрификация) и метаболическое (известковая подагра) тканевое обызвествление. Железо содержится в основном в гемоглобине, и морфология нарушений его обмена (Гемосидероз, Гемохроматоз) связана с гемоглобиногенными пигментами — хромопротеидами. При нарушениях обмена меди может возникнуть гепато-церебральная дистрофия, при которой медь депонируется в печени, почках, мозге, роговице.

В процессе жизнедеятельности организма клетки, прежде всего короткоживущие (клеточные элементы крови, эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта и покровного эпителия кожи) и их функциональные элементы (нервные волокна, сократительные белки и т.д.), постоянно заменяются. Для осуществления физиологической регенерации необходимо стимулировать клеточное деление и биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, структурных и ферментных белков, фосфолипидов, формируемых из составных частей пищи (аминокислоты, моносахара, незаменимые жирные кислоты, витамины, микроэлементы и т.д.). При недостаточном питании нарушаются трофические процессы в тканях, возникает дефицит энергии, необходимой для биосинтетических процессов. При этом у пациентов развивается та или иная патология.

Восстановление структуры и функции органа после заболеваний, травм, чрезмерной нагрузки и т.д. обозначают термином «репаративная регенерация». Для стимуляции этого вида регенерации следует прежде всего устранить повреждающий агент, убрать нежизнеспособные ткани и учесть другие факторы, тормозящие регенерацию (стресс, воспаление, инфекция, перегружающие зубочелюстную систему протезы, недостаточная витаминная обеспеченность, нарушение кровоснабжения органов и тканей и т.д.).

В основе фармакологической регуляции процесса регенерации лежит стимуляция белкового синтеза и активация защитных механизмов, обеспечивающих функционирование организма как единого целого.

Для стимуляции процессов регенерации могут быть использованы различные группы лекарственных препаратов:

1. Витаминные препараты (особенно пластического обмена - кислота фолиевая, витамины B12, B6, B1, C, A, U и др.).
2. Стероидные анаболические средства (метандростенолон, феноболин и др.).
3. Нестероидные анаболические средства (рибоксин, калия оротат, натрия нуклеинат, метилурацил и др.).
4. Биогенные стимуляторы (алоэ, ФиБС, гумизоль, пелоидин, хонсурид и т.д.).
5. Иммуномодуляторы (левамизол, тималин, тактивин, продигиозан, пирогенал и др.).
6. Неспецифические стимуляторы регенерации растительного и животного происхождения (масло облепихи, масло шиповника, каротолин, масло пихты, апилак, прополис, перга, румалон, церебролизин, актовегин, солкосерил и др.).

К нестероидным анаболическим средствам относят препараты, стимулирующие биосинтез нуклеиновых кислот (субстратная активация). Это либо предшественники пуриновых или пиримидиновых оснований, либо продукты частичного гидролиза нуклеиновых кислот. В отличие от стероидных анаболических препаратов они не обладают гормональной активностью и имеют низкую токсичность.

Процессы регенерации усиливают так называемые биогенные стимуляторы. К ним относят препараты животного или растительного происхождения, содержащие вещества, как правило, неустановленной природы, оказывающие стимулирующее влияние на организм и ускоряющие репаративные процессы. Считают, что подобные вещества образуются в переживающих и изолированных тканях для адаптации к неблагоприятным условиям.

Вывод: Основные направления, связанные с энергодефицитом и секрецией ферментов, относятся к классу дистрофии. Но, однако, существует матрикс информации о клетке, которые иннервируются блуждающих нервом, и

относится к единой системе управления гомеостазом в продолговатом мозге. Исходя из нарушений матрикса, к которым относятся ноотропных препараты, могут вызывать дистрофии клеток, что является причинной следственной связью между астенией G0-C контура и дистрофией.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ФАЗА

Психологическая фаза отвечает за порядок прохождения электрического сигнала в нейронных спайках. Порядок прохождения сигнала имеет значение для нейрогормональной секреции, активизирующейся при возбуждении электрического тока на приемнике (см. «Энергетическая фаза»).

Психологическая фаза трансвидации имеет основание для поддержки строения системы хозяйства в рамках кинетической системы (элемент, связь) объектов трансгрессии. Таким образом, достигается:

- А) строение отрасли экономики от хозяйства, а не от множества хозяйственных единиц, что привело в конце 1980-х к развалу экономики из-за невозможности реализовать точечную развязку ситуации.
- Б) наличие базы объекта трансгрессии хозяйства, что приводит к индивидуальному планированию и управлению содержанием хозяйства при совокупности элементов инфраструктуры хозяйства.
- В) коммутативные слои объекта трансгрессии приводят к возможности построения системы межличностных и межхозяйственных связей, или другими словами к кооперации на уровне системы организации, что дает систему межотраслевых взаимодействий на уровне хозяйства. Причем, хозяйство рассматривается как не только единица предприятия, но и как личное подсобное хозяйство, квартира.

Гештальт-терапия – это одно из направлений психотерапии, в центре которого находится человек с его интересами, желаниями, свойственными исключительно для него формами поведения и эмоционального реагирования. При этом гештальт-психолога интересуют не все характеристики, а лишь те, которые не позволяют удовлетворить значимые потребности клиента.

Основную цель гештальт-терапии можно обозначить как расширение осознания. Психологами доказано, что большая часть наших проблем возникает из-за того, что подлинное осознание реальности как бы подменяется интеллектуальным. Зачастую у нас складываются неверные представления о других: мы что-то ждем от них, сами себе «придумываем» их отношение к окружающему. Наши ложные представления затуманивают реальность и не позволяют нам получить полное удовлетворение от жизни. Если говорить научными словами, то происходит нарушение процесса формирования и разрушения гештальта.

Работа гештальт-психолога направлена на достижение ясности сознания у человека: если он будет правильно воспринимать внешнюю и внутреннюю реальность, то сможет быстро и, самое главное, самостоятельно решить все свои проблемы и наслаждаться жизнью. В процессе терапии человек учится осознавать себя: свои истинные чувства и желания, телесные процессы и мысли. Кроме этого, он начинает правильнее воспринимать окружающий мир и других людей. Гештальт-терапия не дает мгновенного результата, да и она не стремится к этому. Поведение человека не изменится как по взмаху волшебной палочки: новое не придет и не задержится надолго, если нет достаточной осознанности всего, что делаешь и что происходит вокруг.

Результат гештальт-терапии выражается в приобретении способности сознательно выбирать ту или иную модель поведения в зависимости от конкретной ситуации. Жизнь человека, использующего все аспекты своей личности, становится более насыщенной, наполненной. Он не будет страдать от невротических проявлений и не будет подвергаться манипуляциям со стороны других. Простыми словами, гештальт-терапия учит, как твердо стоять на ногах.

Гештальт терапия базируется на нескольких принципах. Основными из них являются:

- «Здесь и сейчас»: на сеансе важно определить, что происходит с пациентом именно в эту конкретную минуту. Терапевт предпринимает все усилия, чтобы перенести любой «материал», связанный с личностью, в настоящий момент. Такой подход позволяет выявить, насколько сильно клиент не желает жить СЕЙЧАС, как далеко он бежит от реальности, вспоминая о прошлом и фантазируя о будущем.

- «Я и ты»: этот принцип отражает стремление к контактам с другими людьми. На сеансе терапевт побуждает клиента адресовать определенные высказывания к конкретным лицам. Это делается через разыгрывание ситуаций, которые предполагают общение и взаимодействие.
- «Субъективизация высказываний»: принцип основывается на причастности человека ко всему происходящему вокруг и его ответственности. Часто мы говорим о чем-то и при этом находимся как бы в стороне, например: «Это мешает мне подняться по карьерной лестнице». На терапевтическом сеансе человек учится применять другую форму, более объективную: «Я сам могу это сделать!». Этот принцип помогает пациенту взглянуть на себя как на субъекта, активно участвующего в жизни.
- «Непрерывность осознания». Пожалуй, это одно из основополагающих положений гештальт-терапии. Непрерывное осознание всего, что происходит вокруг, позволяет нам полностью контролировать ситуацию и понимать, что происходит с нами. Человек постепенно будет отказываться от выяснений, вербализации и интерпретации ситуации, при этом концентрируясь на собственных чувствах и телесных ощущениях – а это основа для правильного установления связей между «Я» и окружением.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ГЕРОНТОЛОГИИ

РЕГЕНЕРАЦИЯ

Механизм восстановления клетки происходит в зависимости от типа регенерации. По этиологии и механизму развития различают физиологическую, репаративную регенерации, регенерационную гипертрофию и патологическую регенерацию. Физиологическая регенерация — это восстановление элементов клеток и тканей в результате их естественного отмирания. Репаративная регенерация — это восстановление структурных элементов клеток и тканей в результате их патологической гибели. Регенерационная гипертрофия — это возмещение исходной массы организма взамен погибшей за счёт увеличения сохранившейся его части или других органов без восстановления формы органа.

Регуляция химической деятельности клетки достигается с помощью ряда процессов, среди которых особое значение имеет изменение структуры самой цитоплазмы, а также структуры и активности ферментов. Авторегуляция зависит от температуры, степени кислотности, концентрации субстрата, присутствия некоторых макро- и микроэлементов. Клеточные механизмы гомеостаза направлены на восстановление естественно погибших клеток тканей или органов в случае нарушения их целостности.

Регенерация — процесс обновления структурных элементов организма и восстановление их количества после повреждения, направленный на обеспечение необходимой функциональной активности.

В зависимости от регенерационной реакции ткани и органы млекопитающих можно разделить на 3 группы:

- ткани и органы, для которых характерна клеточная регенерация (кости, рыхлая соединительная ткань, кроветворная система, эндотелий, мезотелий, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и мочеполовой системы)
- ткани и органы, для которых характерна клеточная и внутриклеточная регенерация (печень, почки, лёгкие, гладкие и скелетные мышцы, вегетативная нервная система, поджелудочная железа, эндокринная система)
- ткани, для которых характерно преимущественно или исключительно внутриклеточная регенерация (миокард и ганглиозные клетки центральной нервной системы)

В процессе эволюции сформировались 2 типа регенерации: физиологическая и репаративная

Физиологическая регенерация имеет две фазы, это образование новых и разрушение старых. Именно процессы распада клеток стимулируют организм производить клетки. Гормоны и пептиды обеспечивают передачу информации от одной клетки и системы к другой. Со временем количество пептидов сокращается, процесс регенерации идёт медленнее. Репаративная регенерация - это естественная способность всех живых организмов. Она применяется для замены изношенных частей, обновления поврежденных и утраченных фрагментов или воссоздания тела из небольшого участка в

период постэмбриональной жизни организма. Функция регенерации в гомеостазе клетки есть функция нейросекреции.

Поскольку белковые клетки постоянно подвергаются атаке со стороны внешней среды, то в течение своей жизнедеятельности неоднократно вынуждены восстанавливаться или погибать. Поврежденные клетки, не имеющие достаточного количества материалов, стимулирующих их обновление, умирают. Проблема регенерации в организме человека до 40 лет стоит не очень остро – потому что все функции сбалансированы и работают в оптимальном режиме, заданном природой. Ближе к «среднему возрасту» случается перелом. Он выражается в снижении выработки гормонов роста, торможении функций регенерации и постепенном снижении иммунитета. За функции регенерации ответственна нейросекреция. Нейросекре́ция — образование и выделение гормонов особыми нервными клетками, т. н. нейросекреторными. Гормоны, образованные таким образом, называют нейрогормонами. У позвоночных животных и человека нейрогормоны выделяются гипоталамусом.

Гомеостаз организма есть кинетическая система как пара элементов (элемент, связь), ответственная за поддержание и функции жизнедеятельности. Кинетические системы – системы, в которых происходит изменение состояния в зависимости от влияющих внутренних и внешних факторов на элемент системы, причем происходит изменение всей системы от изменения состояния одного или несколько. Ключевым фактором внутренней регенерации является ген p53, который ответственен за репаративную регенерацию тканей организма. Ген p21 является ингибитором образования новых клеток. При инактивации p21 циклинзависимыми киназами CDK происходит репаративная регенерация.

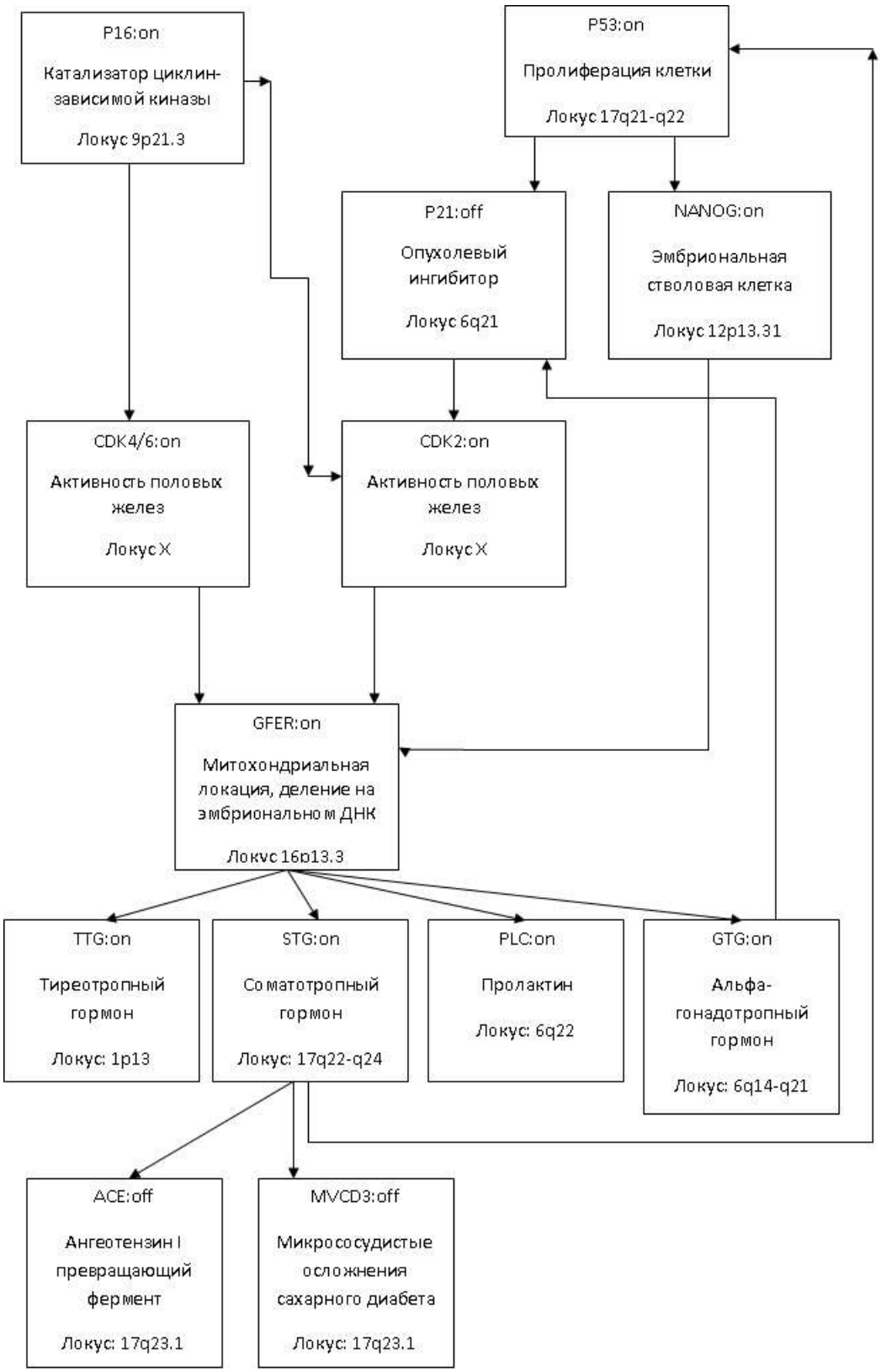


Рис.Генетическая карта геронтологии

ГЕН p53

С момента открытия p53 необходимость расширения знаний об этом белке постоянно увеличивалась, учитывая, прежде всего, его важную роль в процессе карциногенеза. Белок p53 участвует во многих физиологических процессах, однако наиболее изученным является его опухоль-супрессорная функция. Кроме того, p53 объединяет множество клеточных сигналов от поврежденных субклеточных органелл, а также межклеточных контактов, внеклеточного матрикса, гормонов и цитокинов. На основании этих сигналов p53 регулирует такие процессы в клетке, как выживаемость, старение, дифференцировку, миграцию клеток и запрограммированную гибель клеток. На основании многочисленных исследований было выявлено, что ген TP53 кодирует несколько изоформ p53, которые взаимодействуют с p53 и модулируют его активность в отношении стимуляции выживаемости или гибели клеток. Учитывая тот факт, что изоформы p53 играют фундаментальную роль в регулировании сигнального пути p53, их экспрессия часто нарушена в злокачественных клетках. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что дикий тип p53 может выступать в качестве супрессора опухолевого роста или протоонкогена в зависимости от профайлинга экспрессии изоформ p53. В некоторых видах рака измененная экспрессия изоформ p53 коррелирует с клиническими проявлениями, рецидивированием рака и/или общей выживаемостью. Кроме того, некоторые изоформы p53, как полагают, могут выступать в качестве потенциальных маркеров для терапии рака. Тем не менее, изформы p53 нельзя разделить на онкогенные или опухоль-супрессорные классы, так как их биологическая активность и, следовательно, их прогностическое значение связаны с типом тканей. В то же время было высказано предположение, что некоторые изоформы p53 могут стать успешными объектами таргетной терапии рака, как, например, при тройном негативном раке молочной железы. Чтобы достичь успехов в разработке такой терапии, необходимо более глубокое понимание процессов регуляции экспрессии и реализации эффектов изоформ p53, а также их действия в зависимости от типа ткани и дикого или мутантного типа p53 в тех или иных опухолевых клетках.

Супрессор опухолевого роста p53 играет решающую роль в поддержании генетической стабильности клетки и предотвращении развития злокачественных опухолей. Для осуществления этой функции p53 участвует со множестве клеточных реакций, модулируя репарацию и выживаемость клеток, а также апоптоз. В конце девяностых годов были отрыты два родственных белка p53: p63 и p73, которые являются

структурными, биологическими и биохимическими гомологами p53. Также были выделены двенадцать изоформ p53, шесть изоформ p63 и четырнадцать изоформ p73.

Анализируя гибридные клетки человека и грызуна, Макбрайд и др. (1985, 1986) сопоставили ген P53 с хромосомой 17. Они регионализировали ген в хромосому 17p13, используя гибриды с транслокацией хромосомы 17 и гибридизацией in situ. С помощью гибридного анализа соматических клеток Бенчимол и др. (1985) также отнесли ген P53 к короткому плечу хромосомы 17. Изобе и др. (1986) отнесли ген TP53 к хромосоме 17p13.

Путем гибридизации in situ с зондом ДНК мыши Ле Бо и др. (1985) сопоставили ген P53 человека с хромосомой 17q21-q22. Впоследствии эта группа пришла к выводу, что ген TP53 находится на коротком плече (Rowley, 1986).

Путем гибридизации ДНК с южным фильтром гибридов человека и грызуна Миллер и др. (1986) локализовали ген P53 в хромосоме 17p. Они предположили, что использование гена мыши в качестве зонда в работе Le Beau и др. (1985), возможно, было причиной их неточных результатов, поскольку гены мыши и человека не полностью гомологичны.

В целом, изоформы p53 участвуют в ответе клетки на стресс как опосредованно путем регуляции транскрипционной активности белков семейства p53 , так и напрямую путем связывания с генными промоторами, участвующими в апоптозе (BAX) и остановке клеточного цикла (p21 и miR34a). Таким образом, они могут ингибировать или усиливать опухоль-супрессорную активность p53. Кроме того, полагают, что изоформы p53 имеют также и многочисленные p53-независимые функции.

Взаимодействие между MDM2 и p53 имеет решающее значение для жизнеспособности клеток; потеря Mdm2 вызывает гибель клеток in vitro и in vivo зависимым от p53 образом. MDM4 обладает некоторыми из тех же свойств, что и MDM2, но, в отличие от MDM2, он не вызывает ядерного экспорта или деградации p53. Чтобы изучить функцию MDM4 in vivo, Парант и др. (2001) удалили ген Mdm4 у мышей. Mdm4-нулевые мыши умирали через 7,5-8,5 дней после родов из-за потери клеточной пролиферации. Когда Парант и др. (2001) скрестили аллель p53-null, они обнаружили, что потеря p53 полностью спасла Mdm4 -/- эмбриональную

летальность. Таким образом, MDM2 и MDM4 являются неперекрывающимися критическими регуляторами p53 in vivo. Эти данные определили новый путь регуляции p53 и повысили вероятность того, что повышенные уровни MDM4 и, как следствие, инактивация p53 способствуют развитию опухолей человека.

Используя анализы убиквитинирования in vitro и небольшую интерферирующую РНК-опосредованную регуляцию экспрессии HDMX в клеточных линиях человека, Линарес и др. (2003) определили, что HDMX стимулирует активность лигазы HDM2 E3 и что HDMX необходим для поддержания p53 на низком уровне при нормальных условиях роста. HDMX не функционировал как E3 сам по себе, но был активен в комплексе с HDM2. Кроме того, HDMX стимулировал автоубиквитинирование HDM2, а HDMX был субстратом для убиквитинирования HDM2. Pereg и др. (2005) обнаружили, что обработка культивируемых клеток человека агентами, индуцирующими 3 двухцепочечных разрыва (DSB), привела к заметному снижению эндогенно экспрессируемого и эктопически экспрессируемого HDMX. Снижение отражало опосредованную протеасомами деградацию после полиубиквитинирования, а не снижение экспрессии. HDMX фосфорилировался по меньшей мере на 3 сайтах, ser342, ser367 и ser402, в ответ на DSBs, и это фосфорилирование индуцировало HDM2-опосредованное убиквитинирование HDMX с последующей его деградацией. ATM (607585) требовался для фосфорилирования HDMX на ser403 в ответ на DSBs.

Laurie и др. (2006) показали, что путь наблюдения за опухолью, опосредованный ARF (см. 600160), MDM2 (164785), MDMX и p53 (191170), активируется после потери RB1 (614041) во время ретиногенеза. Ретинобласты с дефицитом RB1 подвергаются p53-опосредованному апоптозу и выходят из клеточного цикла. Впоследствии амплификация гена MDMX и повышенная экспрессия белка MDMX тщательно отбираются во время прогрессирования опухоли в качестве механизма подавления реакции p53 в RB1-дефицитных клетках сетчатки. Лори и др. (2006) пришли к выводу, что их данные свидетельствуют о том, что путь p53 инактивирован при ретинобластоме и что этот рак не возникает из клеток, устойчивых к внутренней смерти, как считалось ранее. Кроме того, Лори и др. (2006) предположили, что их данные подтверждают идею о том,

что MDMX является специфической химиотерапевтической мишенью для лечения ретинобластомы.

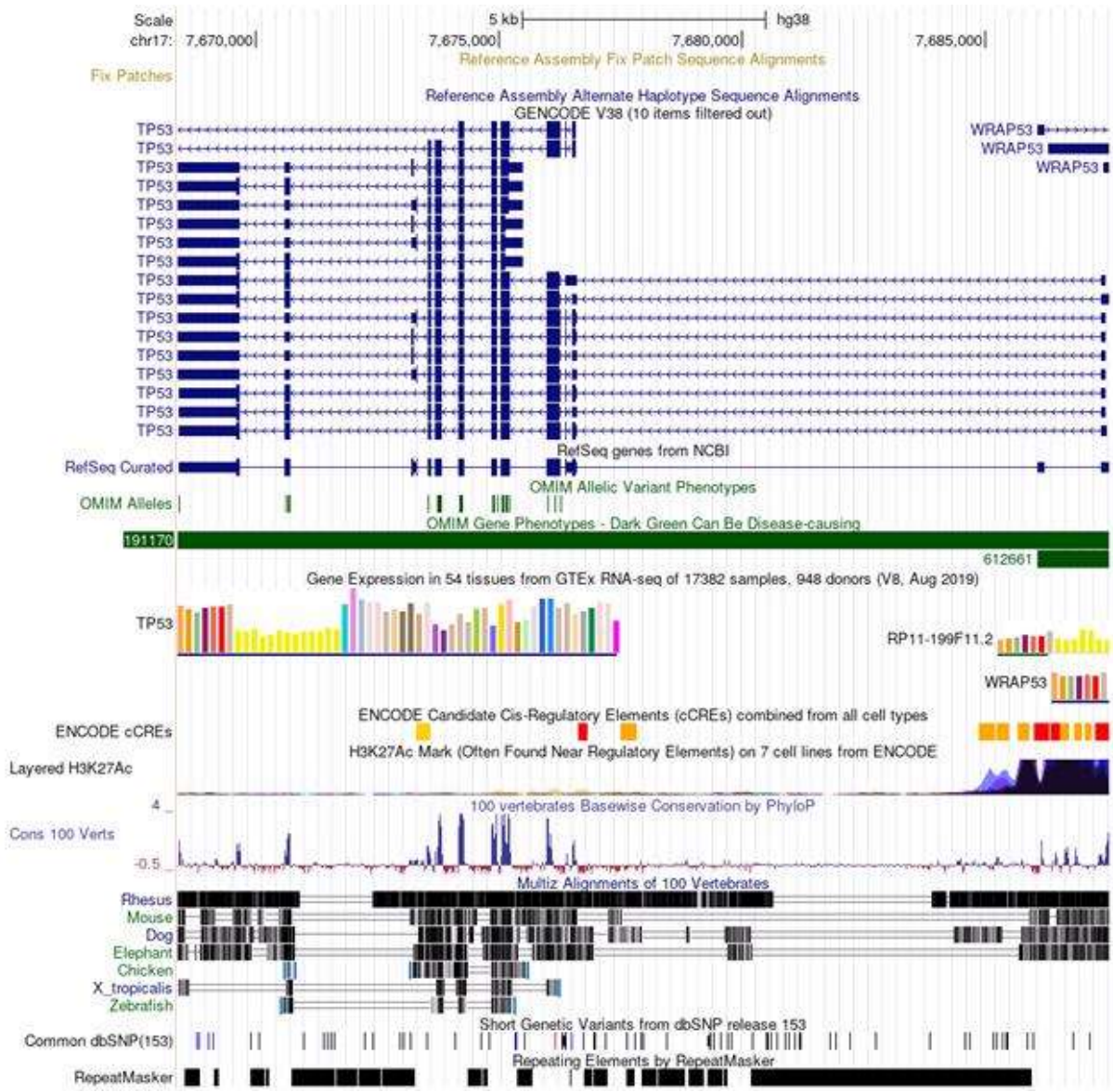


Рис. Ген p53

ГЕН p21

Что касается расположения гена p21, то он находится рядом с геном пролактина или chr6p21 и chr6p22 соответственно. Это даёт некоторое основание полагать, что существуют ДНК-сайты, определяющие механизм включения и отключения генов. То есть on:off, off:on. Это наблюдение позволяет предположить, что существуют парные адреса ДНК, как при состоянии on гена p21 происходит замедление концентрации пролактина.

Ген p21 ингибируется циклинзависимой киназой CDK2, CDK4/6. Эти киназы определяются активностью половых желез, что приводит к естественному выключению p21 и включению p53. Наблюдается прямая связь между секрецией гипоталамуса головного мозга и активностью факторов деактивации процессов возрастных анатомических изменений в организме. Циклин зависимые киназы CDK2, CDK4/6 могут быть активированы, что автоматически приводит к выключению p21, лекарственными препаратами. Однако, методы нейростимуляции облачной поликлиники могут быть использованы для активации CDK2, CDK4/6, как модуляторы чувствительности эпителия...

Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53 и экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, которая называется p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 — фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале — запуск апоптоза.

Ингибитор циклин-зависимой кина́зы (англ. Cdk inhibitor protein, CKI, CDI, CDKI) — белок, блокирующий активность циклин-зависимой киназы отдельно или циклин-зависимой киназы в комплексе с циклином. Обычно сдерживающая активность CKI приурочена к фазе G1 клеточного цикла. К тому же, активация CKI может происходить в ответ на провреждения ДНК или может быть вызвана внеклеточными ингибирующими сигналами.

Большинство эукариотических организмов обладают ингибиторами циклин-зависимых киназ. В животных клетках выделяют два семейства CKI: Cip/Kip и INK4.

Ингибиторы семейства Cip/Kip блокируют циклин-зависимую киназу в комплексе с циклином, а ингибиторы семейства INK4 блокируют отдельные циклин-зависимые киназы Cdk4 и Cdk6. В животных клетках ингибиторы циклин-зависимых киназ разделяются на два основных семейства: Cip/Kip и INK4. Семейство Cip/Kip включает ингибиторы CDK белки p21, p27, p57. К основным субстратам Cip/Kip-ингибиторов относятся циклин-киназные комплексы G1/S-Cdk и S-Cdk, отвечающие, соответственно, за G1/S-переход и вступление в S-фазу. Ингибиторы семейства INK4 блокируют циклин-зависимые киназы Cdk4 и Cdk6 регулирующие G1-фазу клеточного цикла.

На протяжении фазы G1 в растущей клетке блокируется активность циклин-зависимых киназ (англ. Cdk) до момента вступления клетки в очередной клеточный цикл. Сдерживание активности Cdk обеспечивается тремя контрольными механизмами. Во-первых, снижением экспрессии генов циклинов. Во-вторых, увеличением степени деградации циклинов. Наконец, к третьему типу сдерживания активности Cdk относятся ингибиторы CKI. Помимо обеспечения стабильного роста клетки в фазе G1 ингибиторы циклин-зависимых киназ участвуют в аресте клеточного цикла на стадии G1 в ответ на неблагоприятные внешние условия. К тому же события клеточного цикла могут блокироваться с участием CKI при повреждениях ДНК.

Ингибиторы циклин-зависимых киназ: Sic1 у почкующихся дрожжей, Rum1 у делящихся дрожжей и Rux у Drosophila — несмотря на структурные различия обладают как минимум тремя сходными функциональными особенностями. Во-первых, основными мишенями данных CKI являются митотические циклин-киназы (англ. M-Cdk) и циклин-киназы синтетической фазы клеточного цикла (англ. S-Cdk). В то же время указанные ингибиторы CKI не могут блокировать циклин-зависимые киназы, обеспечивающие переход клетки из фазы G1 в S-фазу (англ. G1/S-Cdk). Наконец, третьей характерной особенностью всех перечисленных ингибиторов CKI является способ их деактивации. Все они разрушаются после фосфорилирования со стороны активных циклин-зависимых киназ.

CDKN1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21, Cip1) — внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы 1A, играет критическую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК. Уровень белка повышен в клетках, находящихся в стадии покоя, таких как дифференцированные клетки организма. Один из 9 известных белковых ингибиторов циклин-зависимой киназы. Этот белок декодируется геном, расположенным на 6 хромосоме 6p21.2 у человека.

Отключение p21 приводит к эффекту репаративной регенерации через эстрогены половых желез, близких к зиготе онтогенеза. Для голых землекопов, у которых положение генов p21:off;p53:on, приводит к 18-20 раз увеличению продолжительности жизни, чем у обычных грызунов.

Структура гена. Путем анализа последовательностей Чиллон и Пайл (2016) определили, что TP53COR1 представляет собой ген с одним экзоном, содержащий инвертированные повторяющиеся элементы Alu. Элемент Alu представляет собой короткий участок ДНК, первоначально характеризующийся действием эндонуклеазы рестрикции Arthrobacter luteus (Alu). Элементы Alu являются наиболее распространенными транспонируемыми элементами, содержащими более миллиона копий, рассеянных по всему геному человека. Элементы Alu считались эгоистичными или паразитическими ДНК, потому что их единственная известная функция - самовоспроизведение. Однако они, вероятно, сыграют определенную роль в эволюции и использовались в качестве генетических маркеров.

Функция гена. Хуарте и др. (2010) идентифицировали высококонсервативные канонические p53-связывающие мотивы в промоторной области гена lincRNA-p21 мыши. Анализы репортерных генов подтвердили p53-зависимую активацию промотора lincRNA-p21. Количественная ОТ-ПЦР показала, что lincRNA-p21 также активировалась в фибробластах человека при повреждении ДНК. Нокдаун либо p53, либо lincRNA-p21 в фибробластах мыши посредством РНК-интерференции снижал апоптоз после повреждения ДНК. Анализ микрочипов показал, что более 1000 генов были дифференциально экспрессированы после нокдауна

p53 или lincRNA-p21, причем 930 генов были общими для обоих. Из распространенных генов 80% были депрессированы в ответ как на нокдаун p53, так и на lincRNA-p21. Однако, в то время как p53 регулирует ряд генов апоптоза и клеточного цикла, lincRNA-p21, по-видимому, регулирует только гены в p53-зависимом пути апоптоза. Анализ РНК и масс-спектрометрия показали, что lincRNA-p21 взаимодействовал с Hnrnpk (600712) в ядерных экстрактах MEF и иммунопреципитате РНК. Анализ усечения показал, что для взаимодействия с Hnrnpk требовалась высококонсервативная область на 5-простом конце lincRNA-p21. Нокдаун Hnrnpk в MEFs подавлял высокую долю генов, которые также были подавлены в ответ как на нокдаун p53, так и на lincRNA-p21. Истощение lincRNA-p21 привело к значительному снижению ассоциации Hnrnpk с промоторами генов, которые обычно подавлялись зависимым от lincRNA-p21 и p53 образом. Хуарте и др. (2010) пришли к выводу, что lincRNA-p21 является нижестоящим эффектором для p53, который непосредственно взаимодействует с HNRNPK в комплексе репрессоров, индуцируя p53-зависимый апоптоз.

Холл и др. (2015) обнаружили, что lincRNA-p21 значительно усиливается ультрафиолетовым излучением B (UVB) в кератиноцитах человека и мыши и в коже мыши in vivo. Индукция lincRNA-p21 зависела от p53 и запускала UVB-индуцированный апоптоз. Нокдаун lincRNA-p21 в кератиноцитах человека изменил экспрессию генов, связанных с апоптозом, в ответ на UVB, предполагая, что lincRNA-p21 обычно подавляет экспрессию антиапоптотических генов и активирует экспрессию проапоптотических генов в ответ на UVB. Нокдаун или мутация p53 в кератиноцитах мыши отменяли индуцированную UVB экспрессию lincRNA-p21.

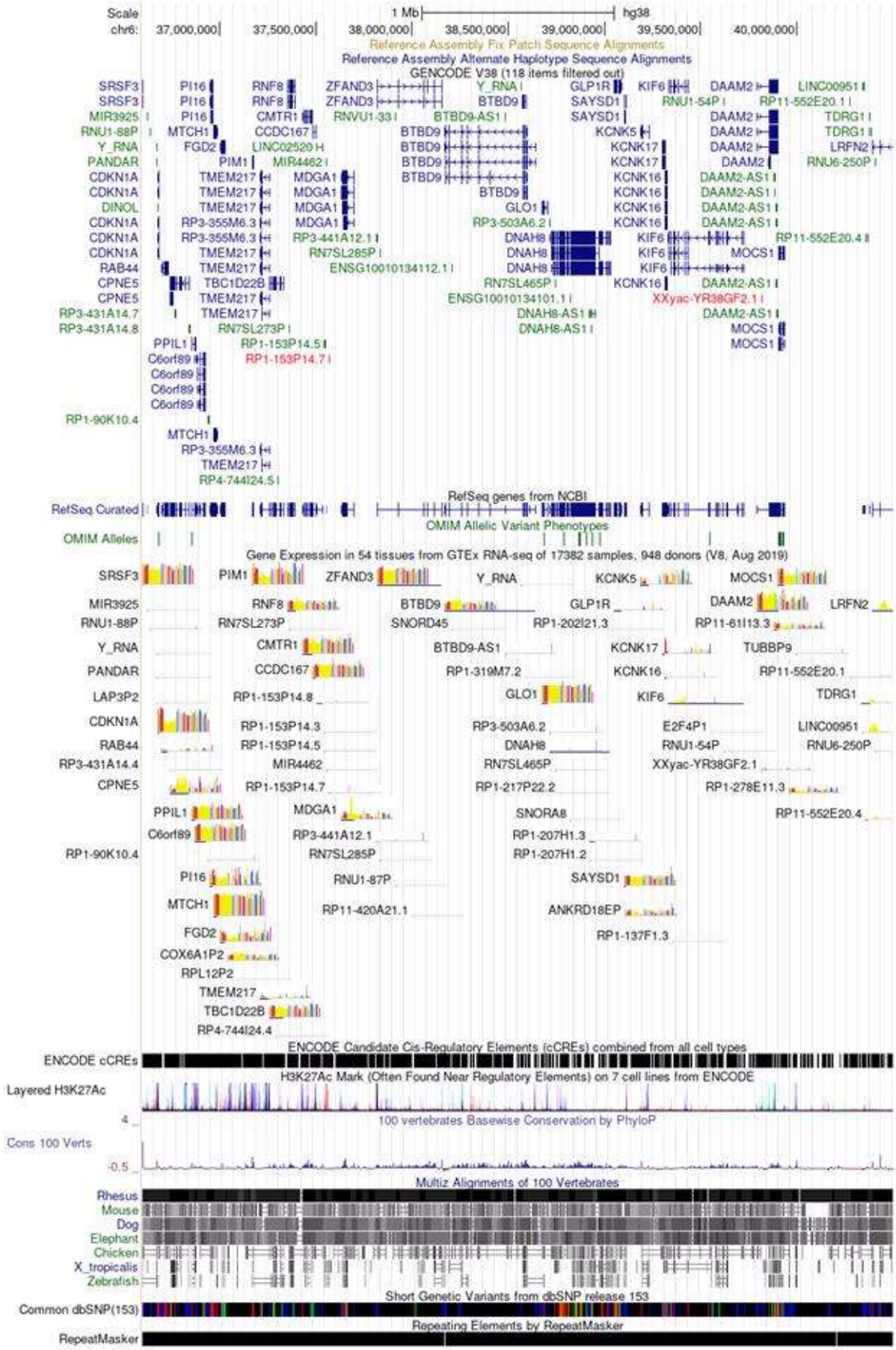

Scale
chr6:
1 Mb
hg38
37,000,000
37,500,000
38,000,000
38,500,000
39,000,000
39,500,000
40,000,000
Reference Assembly Fix Patch Sequence Alignments
Reference Assembly Alternate Haplotype Sequence Alignments
GENCODE V38 (118 items filtered out)
RefSeq genes from NCBI
RefSeq Curated
OMIM Allelic Variant Phenotypes
OMIM Alleles
Gene Expression in 54 tissues from GTEx RNA-seq of 17382 samples, 948 donors (V8, Aug 2019)
ENCODE Candidate Cis-Regulatory Elements (cCREs) combined from all cell types
ENCODE cCREs
H3K27Ac Mark (Often Found Near Regulatory Elements) on 7 cell lines from ENCODE
Layered H3K27Ac
100 vertebrates Basewise Conservation by PhyloP
Cons 100 Verts
Multiz Alignments of 100 Vertebrates
Rhesus
Mouse
Dog
Elephant
Chicken
X_tropicalis
Zebrafish
Short Genetic Variants from dbSNP release 153
Common dbSNP(153)
Repeating Elements by RepeatMasker
RepeatMasker

Рис. Ген p21

ГЕН p16

p16 (также известный как p16INK4a, ингибитор циклин-зависимой киназы 2A, CDKN2A, супрессор множественных опухолей 1 и множество других синонимов), представляет собой белок, который замедляет деление клеток, замедляя прогрессирование клеточного цикла от фазы G1 до фазы S, тем самым действуя как супрессор опухолей. Он кодируется геном CDKN2A. Делеция (пропуск части последовательности ДНК во время репликации) в этом гене может привести к недостаточному или нефункциональному p16, ускоряя клеточный цикл и приводя ко многим видам рака.

p16 может быть использован в качестве биомаркера для повышения точности гистологической диагностики интраэпителиальной неоплазии шейки матки 3 степени (CIN). p16 также участвует в профилактике меланомы, плоскоклеточного рака ротоглотки, рака шейки матки, рака вульвы и рака пищевода.

p16 был обнаружен в 1993 году. Это белок со 148 аминокислотами и молекулярной массой 16 кДа, состоящий из четырех анкириновых повторов. Название p16 происходит от его молекулярной массы, а альтернативное название p16INK4a относится к его роли в ингибировании циклин-зависимой киназы CDK4.

У людей p16 кодируется геном CDKN2A, расположенным на хромосоме 9 (9p21.3). Этот ген генерирует несколько вариантов транскрипта, которые отличаются своими первыми экзонами. Сообщалось по меньшей мере о трех альтернативно сплайсированных вариантах, кодирующих различные белки, два из которых кодируют структурно родственные изоформы, которые, как известно, функционируют как ингибиторы CDK4. Оставшийся транскрипт включает альтернативный экзон 1, расположенный на 20 кб выше по течению от остальной части гена; этот транскрипт содержит альтернативную открытую рамку считывания (ARF), которая определяет белок, структурно не связанный с продуктами других вариантов.

Продукт ARF функционирует как стабилизатор белка-супрессора опухоли p53, поскольку он может взаимодействовать и изолировать MDM2, белок, ответственный за деградацию p53. Несмотря на их структурные и функциональные различия, изоформы ингибитора CDK и продукт ARF, кодируемые этим геном, благодаря регуляторной роли CDK4 и p53 в

прогрессии клеточного цикла G1, имеют общую функциональность в контроле фазы G1 клеточного цикла. Этот ген часто мутирует или удаляется в самых разных опухолях и, как известно, является важным геном-супрессором опухолей.

Когда организмы стареют, экспрессия p16 увеличивается, чтобы уменьшить пролиферацию стволовых клеток. Это сокращение деления и выработки стволовых клеток защищает от рака, одновременно увеличивая риски, связанные со старением клеток.

Ген p16 (CDKN2A) был сопоставлен с 9p21 (Kamb и др., 1994; Нобори и др., 1994). Эта же область часто была вовлечена в делеции и перестройки в диспластических невусах (Коуэн и др., 1988), главном поражении-предшественнике меланомы, и в злокачественной меланоме кожи, или CMM (Фонтан и др., 1992), и, как было показано Петти и др. (1993), участвует в конституциональной делеции у пациента с множественными первичными меланомами. Локус семейной злокачественной меланомы, обозначенный CMM2 (155601), был нанесен на карту 9p21. Камб и др. (1994) отметили, что область хромосомы 9p21 участвует в хромосомных инверсиях, транслокациях, гетерозиготных делециях и гомозиготных делециях в различных злокачественных клеточных линиях, включая линии глиомы, немелкоклеточного рака легкого, лейкемии и меланомы. Делеция маркеров 9p21 обнаруживается более чем в половине всех клеточных линий меланомы.

Комплекс, образованный из p34(cdc2) (116940) и циклина B (176740), необходим для перехода G2 в M при делении клеток. Человеческий циклин A (123835) независимо связывается с 2 киназами, p34 (cdc2) или p33. В клетках, трансформированных аденовирусом, вирусный онкопротеин E1A, по-видимому, ассоциируется с p33/циклином A, но не с p34 (cdc2)/циклином A. Цай и др. (1991) выделили ген для p33, который на 65% идентичен последовательности с p34 (cdc2). Они предположили, что p33 (cdk2) играет уникальную роль в регуляции клеточного цикла клеток позвоночных. Апоптоз эндотелиальных клеток человека после лишения фактора роста связан с быстрым и резким повышением активности CDK2, связанной с циклином A. Левкау и др. (1998) показали, что в апоптотических клетках карбоксильные концы ингибиторов CDK CDKN1A (116899) и CDKN1B усекаются путем специфического расщепления. Ферментом, участвующим в этом расщеплении, является

CASP3 (600636) и/или КАСП3-подобная каспаза. После расщепления CDKN1A теряет свою последовательность ядерной локализации и выходит из ядра. Расщепление CDKN1A и CDKN1B привело к существенному уменьшению их ассоциации с ядерными комплексами циклин-CDK2, что привело к резкой индукции активности CDK2. Доминантно-отрицательный CDK2, а также мутант CDKN1A, устойчивый к расщеплению каспазой, частично подавляли апоптоз. Эти данные свидетельствуют о том, что активация CDK2 посредством опосредованного каспазой расщепления ингибиторов CDK может способствовать осуществлению апоптоза после активации каспазы.

ГЕН GFER. ФАКТОР РОСТА

Считается, что гепатотропный фактор, называемый усилителем регенерации печени (ALR), является одним из факторов, ответственных за исключительную регенеративную способность печени млекопитающих (Francavilla et al., 1994). Его также называют веществом, стимулирующим регенерацию печени (HSS). Хагия и др. (1994) клонировали и секвенировали ген крысы, который они обозначили как Alr. Ген кодирует полипептид из 125 аминокислот с расчетной молекулярной массой 15 081 Да, что соответствует его электрофоретически определенной молекулярной массе в восстановительных условиях. Выведенная первичная последовательность на 50% гомологична полипептиду, кодируемому геном окислительного фосфорилирования scERV1 и вегетативного роста S. cerevisiae. Хагия и др. (1994) определили, что белок функционирует как гомодимер, и обнаружили, что экспрессия транскрипта гена длиной 1,2 т.п.н. является самой высокой в яичках и печени крысы. С ошибкой Хагия и др. (1994) исправили сообщенную ими последовательность кДНК.

Лисовски и др. (1995) идентифицировали человеческий ген на хромосоме 16 в интервале, содержащем локус поликистозной болезни почек (PKD1; 173900), путем анализа геномного космидного клона и кДНК. Этот ген активно транскрибируется в тканях почек и головного .мозга. Предполагаемый генный продукт на 42% идентичен белку scERV1 дрожжей. Было обнаружено, что ген scERV1 дрожжей необходим для окислительного фосфорилирования, поддержания митохондриальных геномов и цикла клеточного деления.

Giorda et al. (1996) использовали зонд гена Alr крысы из последовательности Hagiya et al. (1994) для клонирования и характеристики мышиного гена Alr и его человеческого гомолога. Человеческий ген ALR содержит 205 аминокислот, по сравнению со 198 последовательностями белков мыши и крысы, о которых они сообщили. Белки человека, крысы и мыши обладают высокой степенью сохранности. Giorda et al. (1996) обнаружили, что гены ALR крысы, мыши и человека преимущественно экспрессируются в яичках и печени.

Лисовски и др. (1995) определили, что ген ALR содержит по меньшей мере 1 интрон.

Giorda et al. (1996) показали, что белок-кодирующая часть мышиного гена ALR содержит 3 экзона, первый из которых содержит 5-простую нетранслируемую последовательность и начальные 18 п.н. после кодона инициации трансляции ATG. Второй экзон содержит 198 п.н., а третий экзон содержит оставшуюся часть кодирующей белок последовательности.

Ди Фонцо и др. (2009) заявили, что ген GFER кодирует 2 различные изоформы, которые, вероятно, синтезированы из одной и той же мРНК с использованием разных инициирующих кодонов. Длинная изоформа (205 аминокислот, 23 кДа) расположена главным образом в межмембранном пространстве митохондрий и существует в невосстанавливающих и неденатурирующих условиях в виде гомодимера и гетеродимера. Более короткая изоформа (125 аминокислот, 15 кДа), в которой отсутствует 80 аминокислот на N-конце по сравнению с более длинной изоформой, присутствует преимущественно в ядре (Li et al., 2002).

Giorda et al. (1996) сопоставили ген GFER с хромосомой 16, используя панель монохромосомных гибридных клеточных линий для анализа методом ПЦР. Они сопоставили гомолог мыши с хромосомой 17 в области, синтеничной с хромосомой 16 человека, путем гибридизации с панелью межвидового обратного скрещивания.

Гросс (2021) сопоставил ген GFER с хромосомой 16p13.3 на основе сопоставления последовательности GFER (GenBank AF183892) с геномной последовательностью (GRCh38).

Лисовски и др. (1995) трансформировали дрожжевые мутанты, дефектные по scERV1, с помощью вектора экспрессии дрожжей, содержащего

химерную рамку считывания, которая соединяет первые 21 аминокислоту дрожжевого белка и 100 концевых аминокислот человеческого белка. Химерный продукт человеческого гена дополнял дрожжевые мутанты и восстанавливал жизнеспособность, близкую к нормальной. Таким образом, Лисовски и др. (1995) пришли к выводу, что человеческий ген является не только структурным, но и функциональным гомологом дрожжевого гена scERV1.

Гросс (2021) сопоставил ген GFER с хромосомой 16p13.3 на основе сопоставления последовательности GFER (GenBank AF183892) с геномной последовательностью (GRCh38).

Ди Фонцо и др. (2009) показали, что GFER играет важную роль в системе дисульфидной ретрансляции (DRS) в митохондриях человека.

Дайтханкар и др. (2010) определили кристаллическую структуру короткой изоформы ALR человека путем молекулярной замены с использованием структуры крысы. Структура человека представляла собой асимметричную единицу, состоящую из 3 субъединиц: гомодимера, связанного дисульфидом, и половины соседнего димера. Arg194, который мутировал в his194 (R194H; 600924.0001) при прогрессирующей митохондриальной миопатии и комбинированном дефиците дыхательной цепи (MPMCD; 613076), был вовлечен в образование 3 водородных связей и располагался на границе раздела субъединиц ALR. Дальнейший анализ показал, что мутация R194H оказала большое влияние на стабильность белка и связывание флавина, но не повлияла на активность ферментов и другие биофизические особенности ALR.

В кровнородственной марокканской семье, страдающей аутосомно-рецессивной митохондриальной миопатией с катарактой и сочетанным дефицитом дыхательной цепи (613076), Ди Фонзо и др. (2009) выявили гомозиготность по миссенс-мутации в гене GFER (R194H; 600924.0001).

С помощью секвенирования панели ядерных генов митохондриальных заболеваний следующего поколения Calderwood et al. (2016) идентифицировали пациента с митохондриальной миопатией, катарактой и задержкой развития, который был сложной гетерозиготностью по мутациям в гене GFER: ранее идентифицированной мутации R194H и новой нонсенс-мутации (Q125X; 600294.0002).

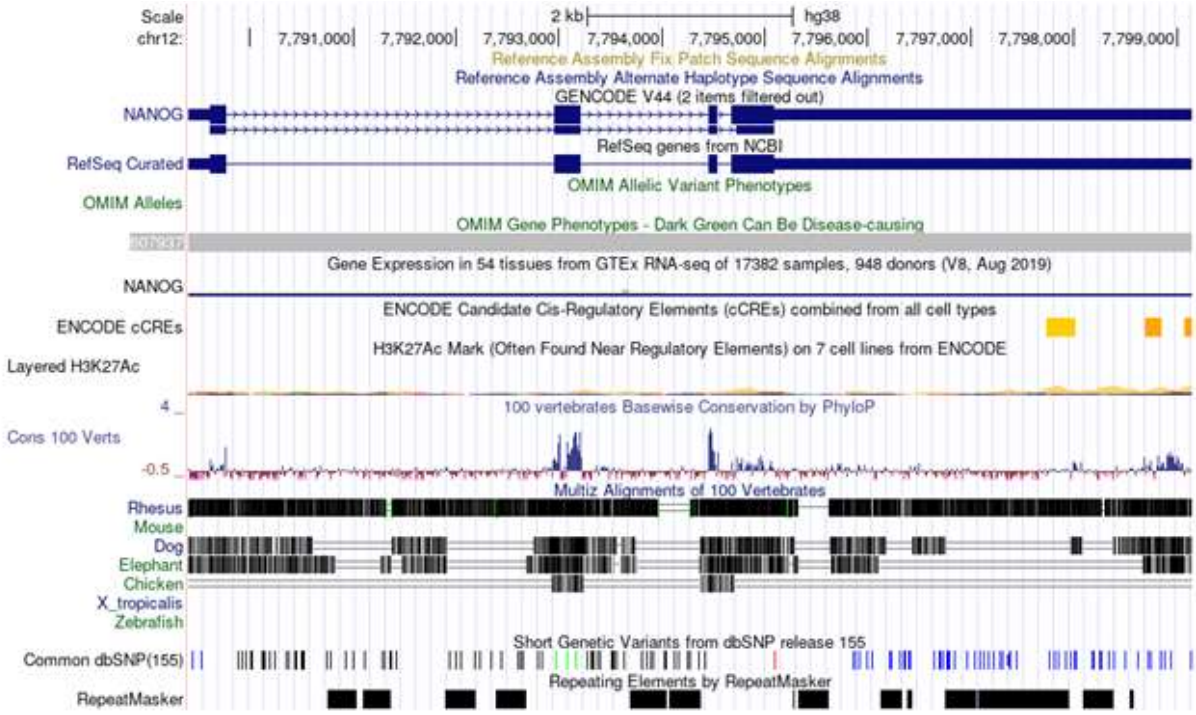
У пробанда и его сестры с MPMCD Thevenon et al. (2016) и Nambot et al. (2017) идентифицировали сложные гетерозиготные мутации сдвига рамки в гене GFER (600924.0003; 600924.0004). У 2 других сибсов с MPMCD Намбот и соавт. (2017) идентифицировали сложные гетерозиготные мутации в гене GFER: R194H и мутацию со сдвигом рамки (600924.0005). Мутации разделились вместе с расстройством в обеих семьях. Ни одна из мутаций не была обнаружена в базе данных ExAC.

Фактор роста ген GFER обеспечивает гомодимеры и гетеродимеры клеток при промоторе печени и яичек как наиболее близкого к родовой зиготе. Участие в синтезе АТФ митохондрий определяет ген GFER как фактор роста и репаративной регенерации организма с учётом того, что функции секретивности головного мозга определимы с функцией печени, что замыкает гомеостазный цикл между нейрогормональной секрецией гормонов и почечно-печеночной секрецией. Таким образом, ген GFER ответственен за репаративную регенерацию организма.

ГЕН NANOG. ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР МОЛОДОСТИ

Цитогенетическое местоположение: 12p13.31.

Геномные координаты (GRCh38): 12:7,789,402-7,799,146.



Плюрипотентность - это свойство клеток дифференцироваться в производные всех трех первичных зародышевых листков: эктодермы,

энтодермы и мезодермы, а также образовывать во время эмбрионального развития клетки-предшественники функциональных гамет. Плюрипотентными являются клетки внутренней клеточной массы (ВКМ) и эпи-бласта предымплантационных эмбрионов млекопитающих. В онтогенезе из плюрипотентных клеток формируется взрослый организм.

Эмбриональные стволовые клетки (ES), полученные из внутренней клеточной массы (ICM) бластоцист, растут бесконечно, сохраняя плюрипотентность. Lif (159540) может поддерживать самообновление ES-клеток мыши посредством активации Stat3 (102582), но не требуется для поддержания ICM и человеческих ES-клеток. В поисках критического фактора (факторов), лежащего в основе плюрипотентности как ICM, так и ES-клеток, Mitsui et al. (2003) провели дифференциальный анализ in silico и идентифицировали несколько генов, специфически экспрессируемых в ES-клетках мыши и предимплантационных эмбрионах. Один из них, кодирующий гомеопротеин, который авторы назвали Nanog (от "Тир На Ног", мифологической кельтской страны вечно молодых), был способен поддерживать самообновление клеток ES независимо от Lif/Stat3. кДНК мыши Nanog содержит открытую рамку считывания, кодирующую полипептид из 305 аминокислот, и имеет длинную нетранслируемую область из 3 простых элементов, содержащую повторяющийся элемент B2. Предсказанный белок Nanog содержит гомеобоксный домен, который наиболее похож на домены семейства генов Nk2 (см. 606727). Человеческий белок Nanog (FLJ12581) на 52% идентичен мышиному белку по общей аминокислотной структуре и на 85% идентичен по гомеодомену. Как человеческий, так и мышиный Nanog содержат богатые trp повторы, в которых trp-x-x-x повторяется 8 и 10 раз соответственно. Человеческий Nanog содержит повторяющийся элемент Alu в 3-простой непереведенной области. Поиск в базе данных EST выявил клоны, соответствующие человеческому Nanog, в библиотеках клеток тератокарциномы человека NT2, опухолей половых клеток и яичек, костного мозга и других опухолей. В библиотеках из нормальных соматических тканей не было обнаружено клонов EST.

Независимо друг от друга, Chambers et al. (2003) применили клонирование экспрессии в ES-клетках мыши для выделения детерминанты самообновления и получили кДНК, кодирующую Nanog. Путем поиска в базах данных последовательностей они идентифицировали ортологи Nanog

у человека и крысы. Человеческий белок NANOG содержит 305 аминокислот.

Кларк и др. (2004) получили полноразмерную кДНК, кодирующую NANOG, путем ПЦР библиотек кДНК яичек человека и эмбриональных стволовых клеток. Нозерн-блоттинг-анализ тканей человека выявил слабую экспрессию транскрипта длиной 2,2 т.п.н. только в яичке взрослого человека. ОТ-ПЦР выявила экспрессию NANOG в яичках взрослого человека и яичниках взрослого и плода, но не в яичках мужчин с синдромом только клеток Сертоли (см. 400042). ПЦР в реальном времени выявила значительно более высокую экспрессию NANOG в семиномах по сравнению с нормальным яичком. NANOG экспрессировался недифференцированными культивируемыми эмбриональными стволовыми клетками человека, и экспрессия снижалась по мере прогрессирования дифференцировки.

Харт и др. (2004) идентифицировали 3 варианта сплайсинга мышиного Nanog. Самый длинный вариант кодирует белок из 305 аминокислот, а оба более коротких варианта кодируют белок из 279 аминокислот. ОТ-ПЦР выявила экспрессию Nanog в недифференцированных ES-клетках мыши и клетках эмбриональной карциномы. У предимплантационного эмбриона экспрессия была обнаружена в моруле и бластоцистах. Экспрессия присутствовала после имплантации, но была снижена после 8,5 эмбрионального дня. Низкие уровни Nanog были обнаружены во многих тканях взрослых мышей. Гибридизация In situ показала, что Nanog локализован во внутренней клеточной массе бластоцист мыши. Экспрессия снижалась по мере того, как клетки эпибласта входили в примитивную полосу и претерпевали переход от эпителия к мезенхиме. После поздней стадии распускания почек экспрессия Nanog ослабевала, и к 8-му дню ее нельзя было обнаружить. В развивающихся половых железах экспрессия Nanog была обнаружена на 11,5-й эмбриональный день.

Mitsui et al. (2003) показали, что ICM мыши с дефицитом Nanog не смогла генерировать эпибласт и продуцировала только париетальные клетки, подобные энтодерме. Мышиные ЭС-клетки с дефицитом Nanog теряли плюрипотентность и дифференцировались во внеэмбриональную линию энтодермы. Эти данные продемонстрировали, что Nanog является критическим фактором, лежащим в основе плюрипотентности как ICM, так и ES клеток.

Чемберс и др. (2003) определили, что Nanog направляет размножение недифференцированных ES-клеток. мРНК Nanog присутствовала в плюрипотентных клеточных линиях мыши и человека и отсутствовала в дифференцированных клетках. У предимплантационных эмбрионов Nanog был ограничен клетками-основателями, из которых могли быть получены ES-клетки. Было обнаружено, что эндогенный Nanog действует параллельно со стимуляцией цитокинами Stat3, стимулируя самообновление ES-клеток. Повышенная экспрессия Nanog в трансгенных конструкциях была достаточной для клональной экспансии ES-клеток, минуя Stat3 и поддерживая уровни Oct4 (164177). Цитокиновая зависимость, мультилинейная дифференцировка и способность к колонизации эмбрионов были полностью восстановлены после удаления трансгена. Эти результаты установили центральную роль Nanog в иерархии факторов транскрипции, определяющих идентичность ES-клеток.

Сильва и др. (2006) сообщили, что при слияниях между ES-клетками и нервными стволовыми клетками (NS) повышенные уровни Nanog стимулировали активацию плюрипотентных генов из генома соматических клеток и обеспечивали до 200-кратное увеличение восстановления гибридных колоний, все из которых демонстрировали характеристики ES-клеток. Nanog также улучшал выход гибридов, когда тимоциты или фибробласты сливались с клетками ES; однако было получено меньше колоний, чем при слиянии клеток ES x NS, что согласуется с иерархической восприимчивостью к перепрограммированию среди типов соматических клеток. Примечательно, что при слиянии клеток NS x ES повышенный уровень Nanog позволил первичным гибридам развиться в колонии клеток ES с частотой, идентичной гомотипическим продуктам слияния ES x ES. Это означало, что у гибридов увеличения Nanog было достаточно для того, чтобы эпигеном NS-клеток полностью восстановился до состояния плюрипотентности. Сильва и др. (2006) пришли к выводу, что Nanog может управлять механизмами ES-клеток для установления плюрипотентности с эффективностью до 100% в зависимости от статуса дифференцировки соматической клетки.

Wang et al. (2006) исследовали белковую сеть, в рамках которой Nanog функционирует в клетках ES мыши. Используя аффинную очистку Nanog в нативных условиях с последующей масс-спектрометрией, Wang et al. (2006) идентифицировали физически ассоциированные белки.

Итеративным способом они также определили партнеров нескольких белков, ассоциированных с Nanog (включая Oct4), подтвердили функциональную значимость выбранных недавно идентифицированных компонентов и построили сеть взаимодействия белков. Сеть сильно обогащена ядерными факторами, которые индивидуально критичны для поддержания состояния ES-клеток и корегулируются при дифференцировке. Сеть связана с несколькими корепрессорными путями и состоит из многочисленных белков, кодирующие гены которых являются предполагаемыми прямыми мишенями транскрипции ее членов. Ван и др. (2006) пришли к выводу, что эта плотная белковая сеть, по-видимому, функционирует как клеточный модуль, отвечающий за плюрипотентность.

Перейра и др. (2006) показали, что Tcf3 (604652) ограничивает стационарные уровни мРНК Nanog, белка и промоторной активности в самообновляющихся ES-клетках мыши. Иммунопреципитация хроматина и репортерный анализ промотора показали, что Tcf3 связывается с промоторной регуляторной областью гена Nanog и подавляет его транскрипционную активность. Отсутствие Tcf3 задерживало дифференцировку ES-клеток in vitro, позволяя повышенным уровням Nanog сохраняться в течение 5 дней формирования эмбриоидного тела. Перейра и др. (2006) пришли к выводу, что TCF3-опосредованный контроль экспрессии NANOG позволяет ES-клеткам сбалансировать создание клеток, связанных с происхождением, и недифференцированных клеток

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS) могут быть получены из фибробластов мыши путем опосредованного ретровирусом введения 4 факторов транскрипции и последующего отбора на экспрессию Fbx15 (609093) (Takahashi and Yamanaka, 2006). Эти iPS-клетки, далее называемые iPS-клетками Fbx15, сходны с эмбриональными стволовыми клетками (ES) по морфологии, пролиферации и образованию тератомы; однако они отличаются в отношении экспрессии генов и паттернов метилирования ДНК и не способны продуцировать взрослые химеры. Okita et al. (2007) показали, что отбор на экспрессию Nanog приводит к получению iPS-клеток, компетентных к зародышевой линии, с повышенной экспрессией генов, подобных ES-клеткам, и паттернами метилирования ДНК по сравнению с iPS-клетками Fbx15. 4 трансгена, Oct3/4 (164177), Sox2 (184429), c-Myc (190080) и Klf4 (602253), были сильно подавлены в клетках Nanog iPS.

Верниг и др. (2007) независимо продемонстрировали, что транскрипционные факторы Oct4, Sox2, c-Myc и Klf4 могут индуцировать эпигенетическое перепрограммирование соматического генома в эмбриональное плюрипотентное состояние. В отличие от отбора на активацию Fbx15 (Takahashi and Yamanaka, 2006), фибробласты, которые реактивировали эндогенные локусы Oct4 (Oct4-neo) или Nanog (Nanog-neo), росли независимо от питающих клеток, экспрессировали нормальные уровни РНК и белка Oct4, Nanog и Sox2, были эпигенетически идентичны клеткам ES по соответствовали ряду критериев и смогли генерировать жизнеспособные химеры, вносить вклад в зародышевую линию и генерировать жизнеспособные эмбрионы на поздних сроках беременности после инъекции в тетраплоидные бластоцисты. Трансдукция 4 факторов генерировала значительно больше клеток с лекарственной устойчивостью из Nanog-neo, чем из фибробластов Oct4-neo, но более высокая доля отобранных Oct4 клеток обладала всеми характеристиками плюрипотентных ES-клеток, что позволяет предположить, что активация Nanog является менее строгим критерием плюрипотентности.

Ю и др. (2007) показали, что 4 фактора, OCT4 (164177), SOX2 (184429), NANOG и LIN28 (611043), достаточны для перепрограммирования соматических клеток человека в плюрипотентные стволовые клетки, которые проявляют основные характеристики эмбриональных стволовых клеток. Эти индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека имеют нормальные кариотипы, экспрессируют активность теломеразы, экспрессируют маркеры клеточной поверхности и гены, которые характеризуют ЭС-клетки человека, и сохраняют потенциал развития для дифференцировки в продвинутые производные всех 3 первичных зародышевых листков.

Мураками и др. (2016) исследовали роль Nanog в унипотентных примордиальных половых клетках мыши на модели in vitro, в которой наивные плюрипотентные ES-клетки, культивируемые в базовом факторе роста фибробластов (bFGF) и активине A, развиваются как эпибластоподобные клетки (EpiLCs) и приобретают способность к PGC-подобной судьбе. Следовательно, костный морфогенетический белок-4 (BMP4; 112262), или эктопическая экспрессия ключевых факторов транскрипции зародышевой линии Prdm1 (603423), Prdm14 (611781) и Tfap2c (601602), непосредственно индуцирует PGC-подобные клетки (PGCLC) в EPILC, но не в ES-клетках. Мураками и др. (2016) неожиданно

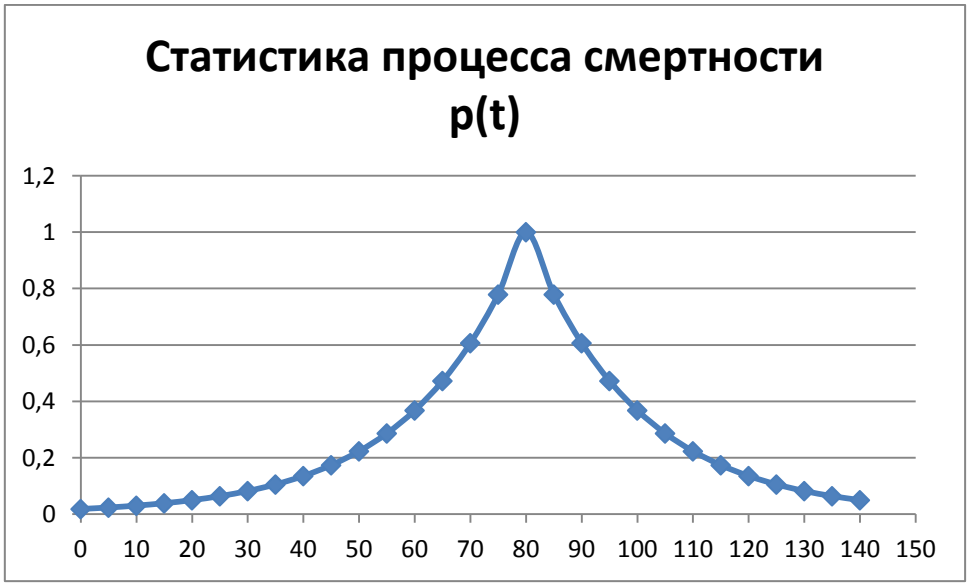
обнаружили, что только Nanog может индуцировать PGCLC в EPILC независимо от BMP4, и предположили, что после распада сети плюрипотентности наивных ES-клеток во время создания EPILC эпигеном сбрасывается для определения судьбы клетки.

Mitsui et al. (2003) заявили, что человеческий ген Nanog соответствует хромосоме 12 в области, демонстрирующей гомологию синтении с мышиной хромосомой 6, где расположен мышиный ген Nanog.

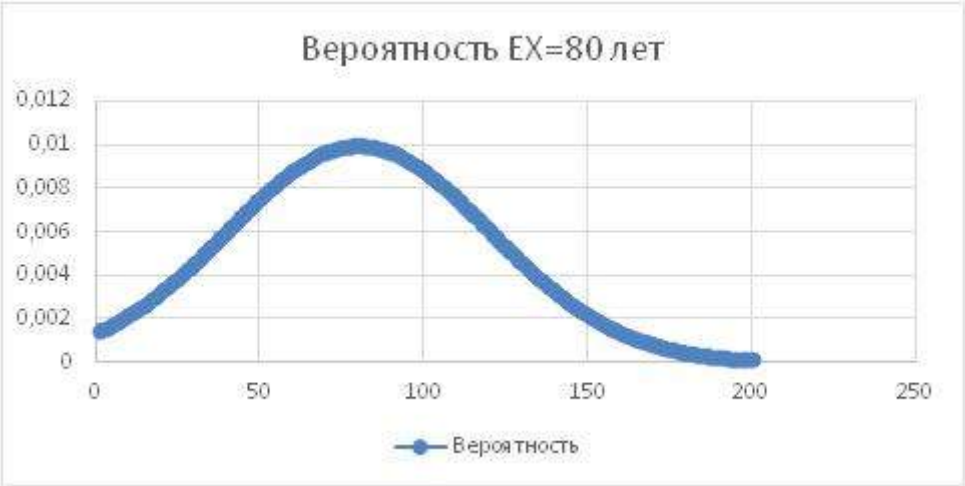
С помощью анализа геномной последовательности Clark et al. (2004) сопоставили ген NANOG с хромосомой 12p13. Харт и др. (2004) идентифицировали дубликат гена NANOG, который они назвали NANOG2 (NANOGP1), примерно на 100 кб выше по течению от гена NANOG. Эти 2 гена находятся в конфигурации "голова к хвосту". Харт и др. (2004) также идентифицировали псевдогены NANOG на хромосомах 15q, 7p, 14q, 2q, Xp и Xq.

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Статистика процесса смертности определима как функция распределения $p(t) = e^{-\left|\frac{t-\mu}{\sigma}\right|}$, где μ=80 – математическое ожидание, σ=40 – дисперсия. В качестве условного значения математического ожидания взята целевой показатель продолжительности жизни национального проекта «Продолжительная и активная жизнь».



Ожидаемая продолжительность жизни имеет функцию нормального распределения Гаусса $p(t) = \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma}} e^{-\left(\frac{t-\mu}{\sigma}\right)^2}$.



Физический процесс увеличения продолжительности жизни состоит в колебательном контуре. Колебательный контур взят из кибернетики, которая имеет основной узел – электрический узел систем жизнедеятельности G0-C контур.

Индекс здоровья как система значений функций оператора Лапласа $p = \frac{d^2}{dt^2}$

- Иннофизимальный канал нервной системы
- Сердечно-сосудистая система
- Дыхательная система
- Иммунная система
- Пищеварительная система
- Гепатологическая система
- Мочеполовая система
- Опорно-двигательный аппарат

Систему электрификации организма возможно поддерживать исключительно по принципу взаимно-обратной связи между G0-C контуром и системам жизнедеятельности организма по индексу здоровья.

X(t) – вход ⇒ X(p)

Y(t) – выход ⇒ Y(p)

Передаточная функция системы $\frac{Y(p)}{X(p)} = \frac{A(p)}{B(p)}$, где полиномы $A(p) = a_n p^n + \cdots + a_1 p^1 + a_0$ и $B(p) = b_m p^m + \cdots + b_1 p^1 + b_0$, где $n \leq m$.

Очевидно, что передаточная функция системы является следствием дистрофии клеток, где отсутствие необходимых элементов приводит к нарушению метаболизма.

Основной принцип репаративной регенерации организма – активное положение циклин-зависимых киназ, ответственных за активность половых желез, содержащих ДНК близких к зиготе матери при рождении. Кроме того, ген NANOG как фактор эмбриональной стволовой клетки, ген GFER как гормон роста, влияют на формулу гормонов гипоталамо-гипофизарной системы головного мозга, где положение генов зависит от психологических факторов внешней среды, на 80% регулирующих организм.

При этом колоссальную роль играет внешний омега-спектр частотной модуляции. Омега-спектр как переменное электромагнитное поле от источника возбуждает молекулярные электронные орбитали мезомеров, что приводит к возникновению электрического тока в приемнике.

Механизм восстановления клетки происходит в зависимости от типа регенерации. По этиологии и механизму развития различают физиологическую, репаративную регенерации, регенерационную гипертрофию и патологическую регенерацию. Физиологическая регенерация — это восстановление элементов клеток и тканей в результате их естественного отмирания. Репаративная регенерация — это восстановление структурных элементов клеток и тканей в результате их патологической гибели. Регенерационная гипертрофия — это возмещение исходной массы организма взамен погибшей за счёт увеличения сохранившейся его части или других органов без восстановления формы органа.

Таблица №1. Продолжительность жизни

при коэффициентах ожидания

Нагрузка коэффициента	Значение коэффициента
Лекарственная фаза вакцины иммунной системы рекомбинантного аденовируса Ad5 интерлейкина-2	1.5
Энергетическая фаза омега-спектра возбуждения электрического сигнала на приемнике	1.5
Психологическая фаза Платформы политики Президента России человеческого капитала	1.2

На момент 2023 года средняя продолжительность жизни составляет t=72,9 года. Исходя из совокупного значения коэффициента 2.7 как произведения коэффициентов по таблице №1, возможно получить математическое ожидание продолжительности жизни τ=2.7t=196.83 лет.

Исходя из процессов нормального распределения $f(x) = \frac{1}{\delta\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\delta}\right)^2}$, где μ математическое ожидание, медиана и мода, δ среднеквадратичное отклонение, в рамках математического ожидания EX≈196 и среднеквадратичного отклонения DX≈73 диапазон продолжительности жизни τ=[123,269] лет.

Предел
Число A называется пределом функции *f* в точке t_0, если для любого ε>0 существует δ>0, что для всех *t* удовлетворяющих неравенству $\lvert t-t_0\rvert<\delta$, $t\neq t_0$, выполняется $\lvert f(t)-A\rvert<\varepsilon$. Предел в смысле определения Коши обозначается $\lim\limits_{t\to t_0} f(t)$.

Функция f, определенная в некоторой окрестности $U(t_0)$ точки t_0, называется непрерывной в этой точке, если $\lim\limits_{t\to t_0} f(t) = f(t_0)$. В данном случае предел функции продолжительности жизни A=196.83. Пусть теперь функция *f(t)* определена на интервале (a,b), кроме, быть может, точки t_0. Точка t_0 называется точкой разрыва функции *f(t)*, если *f(t)* не определена в этой точке, или, быть может, определена, но не является в ней непрерывной. Функция, определенная на отрезке [a,b] и непрерывная в каждой его точке, называется непрерывной на отрезке.

Производная функции
Пусть функция *y=f(t)* определена в некоторой окрестности точки t_0 и пусть *t* – произвольная точка этой окрестности. Если отношение $\frac{f(t)-f(t_0)}{t-t_0}$ имеет предел при $t\to t_0$, то этот предел называется производной функции *f(t)* в точке t_0 и обозначается $f'(t) = \lim\limits_{t\to t_0}\frac{f(t)-f(t_0)}{t-t_0}$

Время жизни биологического объекта трансгрессии определяется исходя из его транспарентного состояния для каждого из органов организма

человека со значением нормального распределения Гаусса $f(x) = \frac{1}{\delta\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\delta}\right)^2}$. Сердечно-сосудистая система будет описана первообразной биоритма $\int_0^\infty a_\omega \cos(\omega t - \omega_0) dt$. Время жизни биологического обьекта трансгрессии в сети объектов системы ряда Фурье-Стилтьеса составит больше или меньше μ на значение $\delta = \sqrt{DX}$. Тогда при *f(t)* равносильное нормальному распределению, *g(t)* равносильное системе кровообращения для *y(x)=f(t)x+g(t)sin(x)*, будет достигнуто нулевое значение предела для *t*. То есть, в точке t_0 наступает разрыв функции, где временной параметр определяет клиническую смерть.

В настоящее время с применением омега-спектра смертность в Российской Федерации составляет около 150 000 человек в месяц. Пороговое значение не учитывает фактор человеческого капитала и фактор Платформы субъекта РФ. Целевое значение составляет порог 80 000 человек в месяц, где основную нагрузку несут внешние факторы. Порог 80 000 достижим при стабилизации переменного электромагнитного поля и фактора положения гражданина в Платформе России при увеличении t_0.

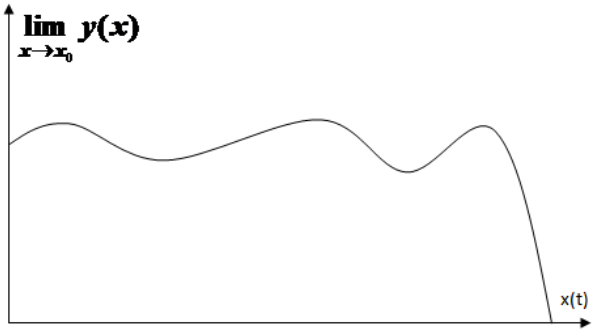


Рис. Кривая здоровья

Итого, $\lim_{x \to x_0} y(x) = 196{,}8$ определяет основные параметры для биоритма сердечно-сосудистой системы, которая при анатомических возрастных изменения гемолитических процессов определяет норму не только ритма, но и питания клеток через капиллярные сосуды через биохимический состав крови. Нормальное распределение для всех 79 органов организма человека будет также коррелировать до значения предела 196,8. При этом, вне зависимости от продолжительности жизни человека как в классическом случае 72.9 лет, так и в случае платформенности геронтологии $\lim_{x \to x_0} y(x) = 196{,}8$ лет, наступление клинической смерти зависит от времени декорреляции органов.

В настоящее время основную нагрузку на смертность несет паллиативная амбулатория. Это вызвано тем обстоятельством, что положение Платформы как метода когнитивной стабильности не имеет степень восприятия из-за декоммутативных процессов граждан паллиативной категории. Основным способом формирования здорового общества является мониторинг СМАРТ Платформы здравоохранения как «персональный медицинский помощник», согласно Постановлению Правительства №2469 от 28.12.2022. Помимо мониторинга необходимо также ведение амбулаторного пациента участковым терапевтом, что определимо как преодоление ретикулярного барьера физиохирургии. Подобная комбинация СМАРТ и терапии трансвидации дает увеличение t_0.

СМАРТ есть человеко-машинная коммуникация с афферентным и эфферентным приемом сигнала между человеком и аппаратом реализации электрического тока на территории. СМАРТ является искусственным интеллектом, который на аппаратной части распределения сигнала. Информационно-коммуникационная сеть программной реализации Платформы есть независимый выход от местоположения и без технических устройств в сеть «Интернет» за счет аппаратной части сигнала энцефалограммы.

СМАРТ является электромагнитной волной, направленной на головной мозг, которая регистрируется аппаратно. Энцефалограмма при этом выводит активность нейронной подсети исходя из определения трансгрессии $\int f(t)dt + \frac{df(t)}{dt}$, где $f(t) = \int e^{iwt} a_w dt$. Таким образом, энцефалограмма определяется как временной ряд по параметру частоты w.

Нейроны сообщаются между собой при помощи «нервных сообщений». Эти «сообщения» похожи на электрический ток, который бежит по проводам. Иногда, при передаче от одного нейрона к другому, эти импульсы превращаются в химические сообщения. Информация передается между нейронами подобно электрическому току в проводах. Эти сообщения закодированы: они представляют собой последовательность совершенно одинаковых импульсов. Сам код кроется в их частоте, то есть в числе импульсов в секунду. Импульсы передаются от клетки к клетке, от дендрита, в котором они возникают, к аксону, через который они проходят. Но есть и отличие от электрических сетей – импульсы передаются не при помощи электронов, а при помощи более сложных частиц – ионов. Передаваемые от нейрона к нейрону сообщения должны превращаться из электрической в химическую форму. Это связано с тем, что, несмотря на свою многочисленность, нейроны никогда не соприкасаются между собой. Но электрические импульсы не могут передаваться, если нет физического контакта. Поэтому нейроны используют для связи между собой специальную систему, называемую синапсами. В этих местах нейроны разделены узким пространством синаптической щелью. Когда электрический импульс приходит к первому нейрону, он высвобождает из синапса химические молекулы, так называемые нейромедиаторы. Эти вещества, вырабатываемые нейронами, перемещаются через синаптическую щель и попадают на специально предназначенные для них рецепторы другого нейрона. В результате возникает еще один электрический импульс.

Для мембраны клетки нейрона во время потенциала действия происходит кратковременное изменение проницаемости для ионов, определяющих величину потенциала покоя. Удобной мерой проницаемости мембраны для иона служит проводимость мембраны g_{ion}. Проводимость определяется отношением тока I_{ion} к движущему потенциалу. При равновесном потенциале для рассматриваемого иона, E_{ion} , движущий потенциал и суммарный ток равны нулю; следовательно, E_{ion} является референтным потенциалом, и отклонение мембранного потенциала E от E_{ion} составляет ту разность потенциалов, которая создает ток I_{ion}. Следовательно, проводимость g_{ion} описывается уравнением: $g_{ion}=I_{ion}/(E-E_{ion})$

Потенциал покоя очень близок к уровню равновесного потенциала для ионов калия (K), для которых мембрана в состоянии покоя наиболее проницаема. Если во время потенциала действия внутренняя среда клетки приобретает положительный заряд по отношению к внеклеточной среде, то

проводимость мембраны для натрия Na+ (g_{Na}) должна возрастать, потому что только равновесный потенциал для натрия Na+ имеет более положительное значение (+60 мВ), чем пик потенциала действия. Это заключение подтверждается экспериментальными данными, согласно которым потенциалы действия могут генерироваться только при высокой внеклеточной концентрации натрия Na+.

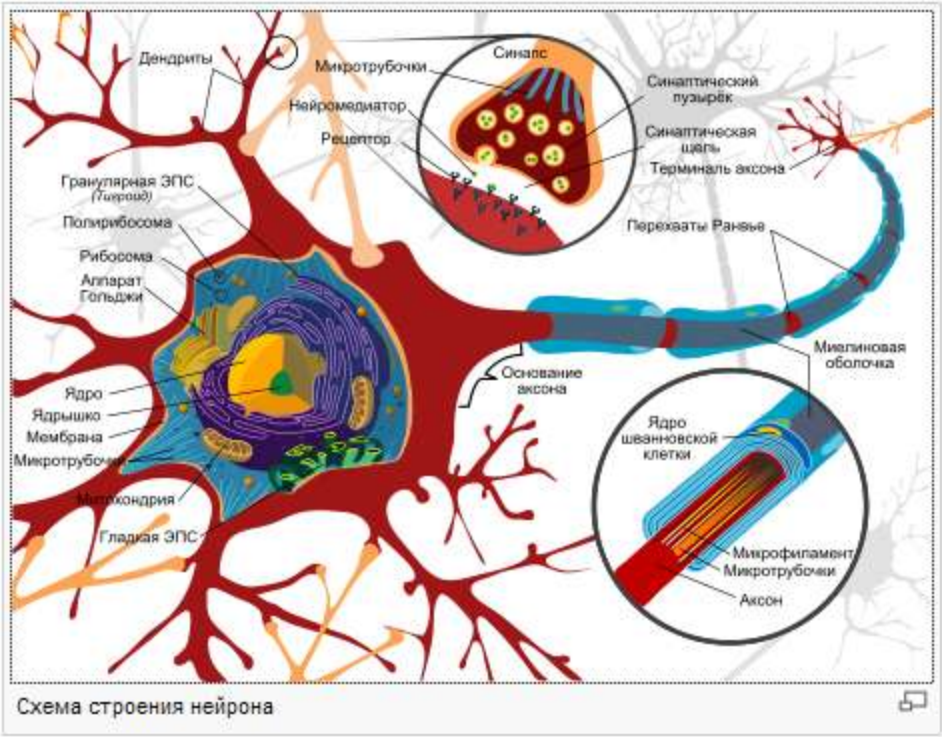


Схема строения нейрона

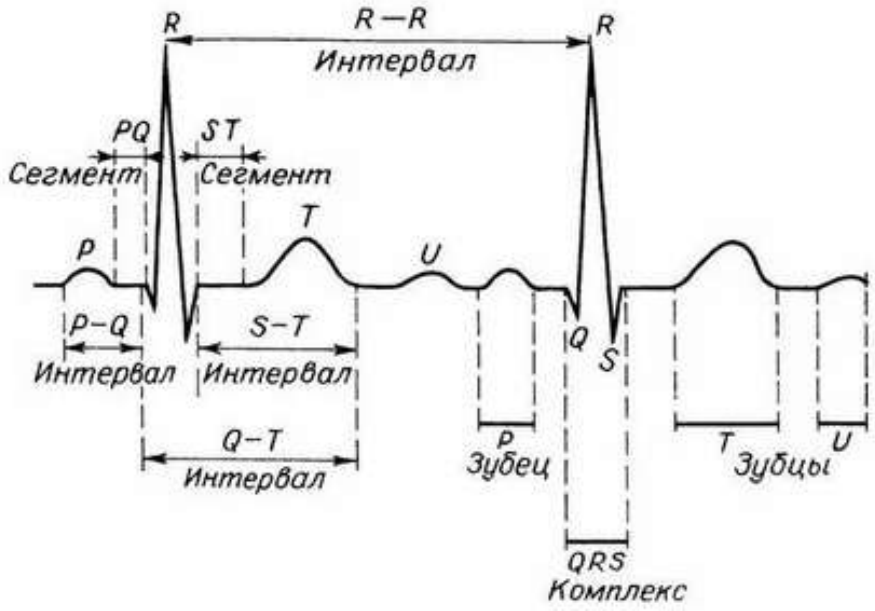
Теория гомологии топологических пространств с функтором $Vit_{[N/\Omega]}$ определяет часть алгебраической топологии, осуществляющей связь между топологическими и алгебраическими понятиями, приводя в соответствие каждому пространству определенную последовательность групп, а непререрывному отображению пространств – гомоморфизмы соответствующих групп. Теория гомологии по свойствам групп и их гомоморфизмов позволяет судить о свойствах пространств и отображений. К таким свойствам относятся, связности размерности пространств, Для исследования которых гомологии теория опирается на понятие ограничивания, в отличие от другой части алгебраической топологии – теории гомотопии, которая для той же цели применяет деформации.

КАРДИОРИТМ

Частотная модуляция омега-спектра является для выражения Шредингера уравнением $f(t)=A(t)\sin(\omega t-\omega_0)$. Для прямой волны важно соблюдение

условия ритма головного мозга, сердечный импульс при норма функции ритма иннофизимального канала нервной системы

Кардиограмма, где время регистрации сигнала удовлетворяет времени интервалов такта



Применяя волновое уравнение *f(t)=A(t)Sin(wt-s),* где *A(t)* модуляция такта биоритма периода времени, имеем скользящее из ионного градиента. Так как протонный канал используется для формирования оптического спектра положения L,D изомеров для молекулярной электронной оболочки, то для f(t) возможно записать уравнение Дирака для свободной частицы $i\square\frac{df(t)}{dt} = f(t)\sum_{i=1}^{N}(\varepsilon_0 c^2 q_i + \varepsilon_0 q_i p_i)$, где q координаты, p импульс. Тогда такт биоритма организма, исходя из трансгрессии $\vec{\tau} = \left(\frac{df(t)}{dt} + \int_0^{+\infty} f(t)dt\right)\vec{n}$, будет иметь скользящее (рис. Биоритм ионного градиента).

Другими словами, лемниската Каменкова имеет протонную эмиссию, которая в терминах нерелятивистской квантовой механики, основывается на положениях квантов на орбиталях атома водорода, где окисление – донор, восстановительные функции рецептор. Если говорить о квантах электрически нейтрального атома водорода, то его электронная формула (1s1) при валентности +1. Электрическая нейтральность водорода говорит об его возможности к присоединению атома кислорода при клеточном дыхании, то есть возможность проходить протонному спектру через лемнискатную щель, что даёт определение связи между клетками через рецептор-донор и рецептор-реципиент.

Уравнение Дирака для свободной частицы имеет в своём базовом положении выражение Шредингера волнового дуализма. Это говорит о том, что рецептор-донор поставляет определенный массив протонов водорода для рецептора-реципиента в определенной последовательности. Этногенез клетки по обмену протонных каналов говорит о выделении ферментов в нервную систему через массив атомов водорода с окислением кислородом, что даёт электронно-протонную формулу взаимодействия клетки с остальной средой.

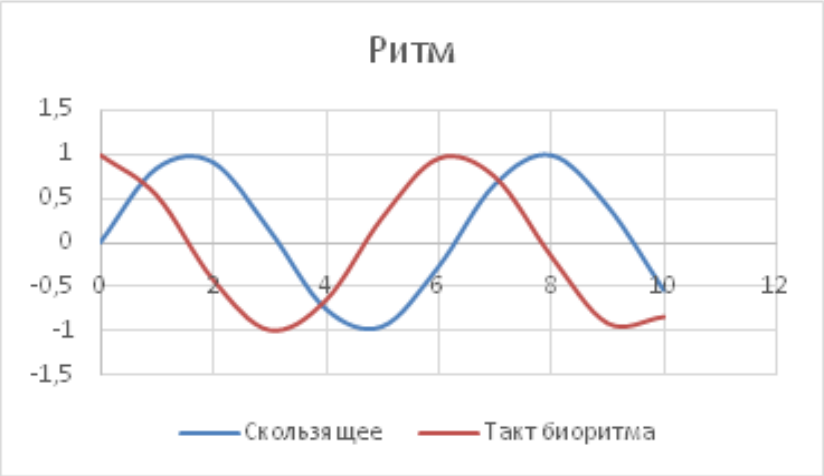


Рис. Биоритм ионного градиента

Электронная орбиталь атома водорода имеет валентность +1, что позволяет отдавать электрон во внешнее соединение, оставляя протонную орбиталь вакантной для протонно-электронной эмиссии, что в совокупности означает импульс в уравнении Дирака для соседней клетки и гемолитических каналов, включая рецептор-донор для эфферентного нервного сигнала.

Рассмотрение импеданса и протонно-электронной эмиссии через лемнискату Каменкова для восстановления ДНК хромосомы клетки играет важную роль в репродукции экзона ДНК хромосомы, так как имеет очень важную особенность. Тригонометрический ряд Фурье-Стилтьеса, как ортогональный по переменным слагаемым одной итерации, что можно убедиться через функцию Бесселя, определяет порядок положения составных экзона. Таким образом, через свойство импеданса по «клеммам» определимы знаки для синусоидального тока.

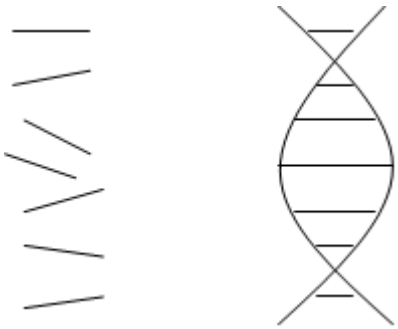


Рис. Экзон ДНК хромосомы

За базовую функцию положим $\psi(t) = q\frac{I-\Delta I}{\varepsilon_0 c^2}\sin(t)$, (где q электрический заряд, I переменный электрический ток, c скорость света, ε_0 электрическая постоянная), которая через электрические характеристики описывает плотность тока на крутящий момент объекта от времени.

Таким образом, для определения математической модели формирования клеточного организма мы имеем:

Нейронная сеть $\alpha' = \sum_{j=1}^{\infty}\left(\frac{df_j(t)}{dt} + \int f_j(t)dt + i\Omega(t)\right) + f_o(t)$, где $t = \{\tau_i\}$, где:

- Трансгрессия $\vec{\tau} = \left(\frac{df(x)}{dx} + \int_0^{+\infty} f(x)dx\right)\vec{n}$,
- Кинетическая система, связи между элементами (∃α:γ(τ) полно) в терминах «γ(τ) полно».
- Ω-энергия о кавитанной составляющей $F = \mu k\frac{|q_1||q_2|}{(r_1-r_2)^2}$,

При наложении на ДНК хромосомы фотонного спектра получим $\alpha' = \sum_{j=1}^{\infty}\left(\frac{df_j(t)}{dt} + \int f_j(t)dt + i\Omega(t)\right) + f_o(t)$, где $t = \{\tau_i\}$. Основной тон спектра ДНК хромосомы будет близкой к монохромному. Все остальные обертона будут представлять собой набор фотонов для органогенов C, H, N, O. То есть каждый экзон будет рассмотрен в четырех реперных струях фотонного спектра.

Кроме того, каждая аминокислота состоит из четырех органогенов C,H,N,O. Данный факт комбинации состава атомов определяет изоэлектрическую точку аминокислоты, что делает энергетический фон спектром норма функция положения аминокислоты в экзоне ДНК хромосомы.

ГЕНЕТИКА КАРДИОЛОГИИ

Интервенционная кардиохирургия наиболее успешный метод хирургии сердца и сосудов, как наименее обильное инвазивное вмешательство. Сердце, если не принимать в расчёт изменение эластичности сосудов, подходящих кровь к самому сердцу, имеет одну характерную особенность - вириал иннервации синоатриального и атриовентикулярного узлов, которые обеспечивают норма функция эндосорции. Здесь вопрос в том, что на месте атриовентикулярного узла стыка нерва и сердечной мышцы может образовываться некрозная ткань, приводящая к инсульту и инфаркту. Само сердце, при норма функции кардиомиоцитов, имеет восстановительный потенциал с возможностью полнофункциональной работы до 200-300 лет. Основная проблема - эластичность сосудов. Также хотел бы отметить факт диссорции сердечно-сосудистой системы, который состоит в том, что при работе сердца возникает, здесь необходимо ввести термин "кардионевроз", который имеет место в психоневрологическом действии нервной системы на функцию сердца с его отказом, момент отсутствия пролонгации. Кардионевроз - нестабильная секреция норадреналина, которая приводит при нарушении кардиоритма, к сердечной недостаточности, следовательно, ишемической болезни сердца. Интервенционная хирургия может иметь ломкость в месте прохода в сосуд. Поэтому кардиология возрастных анатомических изменений в организме обусловлена электрическими импульсами центральной нервной системы при коррекции коронации сосудов и сердца.

Ген	Описание	Локус
CAR	РЕЦЕПТОР ВИРУСА КОКСАКИ И АДЕНОВИРУСА; CXADR	21q21.1
JAML	СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ АДГЕЗИЯ, ПОДОБНАЯ МОЛЕКУЛЕ; JAML	11q23.3
ACE	АНГИОТЕНЗИН I-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ; АПФ	17q23.3
MVCD3	МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К, 3; MVCD3	17q23.3
ACE2	АНГИОТЕНЗИН II-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ; АПФ2	Xp22.2

Изучение модулирующего действия рецептора коксаки и аденовируса (CAR) на желудочковую проводимость и уязвимость к аритмии в условиях ишемии миокарда как следующее. Хорошо установлен наследственный компонент риска фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда. Недавнее общегеномное исследование ассоциации фибрилляции желудочков во время острого инфаркта миокарда привело к идентификации локуса на хромосоме 21q21 (rs2824292) вблизи гена CXADR. CXADR кодирует CAR, молекулу клеточной адгезии, преимущественно расположенную на интеркалированных дисках кардиомиоцита. Корреляция между уровнями транскрипта CAR и генотипом rs2824292 была исследована в образцах левого желудочка человека. Электрофизиологические исследования и молекулярный анализ были выполнены с использованием CAR-гаплоинфицирующих (CAR?/?) мышей. В образцах левого желудочка человека аллель риска в локусе исследования общегеномной ассоциации chr21q21 был связан с более низкими уровнями рибонуклеиновой кислоты-мессенджера CXADR, что позволяет предположить, что снижение уровня CAR в сердце предрасполагает к фибрилляции желудочков, вызванной ишемией. Сердца мышей CAR?/? демонстрировали замедление желудочковой проводимости в дополнение к более раннему началу желудочковых аритмий во время ранней фазы острой ишемии миокарда после перевязки левой передней нисходящей артерии. Экспрессия и распределение коннексина 43 не были затронуты, но CAR?/?сердца демонстрировали повышенную восприимчивость к аритмии при фармакологическом электрическом расцеплении. Анализ изолированных CAR?/?миоцитов методом патч-зажима показал снижение величины тока натрия, особенно в межклеточном диске. Более того, CAR совместно осаждался с NaV1.5 in vitro, предполагая, что CAR влияет на функцию натриевых каналов посредством физического взаимодействия с NaV1.5. CAR является новым модификатором желудочковой проводимости и уязвимости при аритмии в условиях ишемии миокарда. Генетические детерминанты восприимчивости к аритмии (такие как CAR) могут стать будущими целями для стратификации риска потенциально смертельных желудочковых аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Вирусы Коксаки B (CVB) - это РНК-вирусы семейства пикорнавирусов. Карсон и др. (1997) использовали серию этапов белковой хроматографии для очистки белка, который связывался с CVB3 из клеток HeLa. Они определили N-концевую пептидную последовательность этого белка и

использовали поиск BLAST для идентификации кДНК; одна из кДНК, содержащих эту пептидную последовательность, была сопоставлена с человеческой хромосомой 21q21-cen. Таким образом, этот ген, вероятно, отличается от ранее описанного гена восприимчивости к CVB. Миокардит и дилатационная кардиомиопатия являются распространенными причинами заболеваемости и смертности. Во многих исследованиях были задействованы энтеровирусы и, в частности, вирус Коксаки B, а рецептор аденовируса дает частичное объяснение наблюдению, что 2 таких дивергентных семейства вирусов вызывают эти заболевания (Гриффин и др., 1995; Мартин и др., 1994; Паушингер и др., 1999). Гамма-дельта-Т-клетки, присутствующие в эпителиальных тканях, обеспечивают важнейшую первую линию защиты от воздействий окружающей среды, включая инфекцию, травму и злокачественные новообразования. Witherden et al. (2010) идентифицировали специфичную для эпителиальных гамма-дельта-Т-клеток молекулу костимулятора, подобный молекуле соединительной адгезии белок (JAML; 609770). Связывание JAML с его лигандом CAR обеспечивает костимуляцию, приводящую к клеточной пролиферации и выработке цитокинов и факторов роста. Ингибирование костимуляции JAML приводило к снижению активации гамма-дельта-Т-клеток и замедленному закрытию раны, аналогичному тому, что наблюдается при отсутствии гамма-дельта-Т-клеток. Результаты Witherden et al. (2010) определили JAML как важнейший компонент биологии эпителиальных гамма-дельта-Т-клеток и вовлекли CAR и JAML в гомеостаз и восстановление тканей.

Используя стратегию субтрактивной гибридизации, Moog-Lutz et al. (2003) идентифицировали новый ген, который они обозначили как JAML, который индуцируется полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA) в клетках острого промиелоцитарного лейкоза (APL). Предполагается, что JAML кодирует интегральный трансмембранный белок типа I, состоящий из 394 аминокислот, с сигнальным пептидом из 19 аминокислот, 2 внеклеточными иммуноглобулиноподобными доменами, трансмембранным сегментом и цитоплазматическим хвостом. Также был идентифицирован возможный мотив димеризации. Нозерн-блот-анализ выявил преобладающую экспрессию JAML в лейкоцитах периферической крови с более низкой экспрессией в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах, а также в печени, селезенке и тимусе плода. Вестерн-блот-анализ клеток COS, трансфицированных JAML, выявил 3 полосы с молекулярными массами 60, 58 и 50 кДа, которые, как

предполагалось, представляют различные гликоформы белка. В клеточной линии APL (NB4), обработанной ATRA, был обнаружен только вид с массой 60 кДа.

Рассматривая мРНК рецептора коксаки и аденовируса CAR, логичен вывод о создании новых вирусов доставки через транспортную функцию мембраны клетки сердечной системы. При этом возникает эффект пролиферации сердечно-сосудистой системы. Гены CAR, LAML дают основание полагать о гипертрансформации сердечной системы при положении генов в состояние CAR:on, JAML:on включенного состояния, при этом при доставке аденовирусом CAR лекарственного обеспечения, который деактивирует ген ACE. Ген ACE кодирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок (карбоксипептидаза), который играет важную роль в регуляции кровяного давления и баланса электролитов, катализируя расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II. Генетический маркер Alu Ins / Del. В 16-м интроне гена ACE выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена ACE. Ангиотензин I-превращающий фермент (EC 3.4.15.1), или кининаза II, представляет собой дипептидилкарбоксипептидазу, которая играет важную роль в регуляции артериального давления и электролитного баланса путем гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II, мощный вазопрессор и альдостероностимулирующий пептид. Фермент также способен инактивировать брадикинин, мощное сосудорасширяющее средство. Говард и др. (1990) обнаружили, что специфичная для яичек форма ACE имеет свой собственный промотор в интроне 12, кодируется 3-первичной областью гена и обнаруживается только в постмейотических сперматогенных клетках и сперматозоидах.

Используя базу данных EST для поиска последовательностей, демонстрирующих гомологию с цинк-металлопротеазой, превращающей ангиотензин-I фермент, и путем скрининга библиотеки кДНК лимфомы человека, Tipnis et al. (2000) клонировали полноразмерную кДНК ACE2, которую они назвали ACEH, кодирующую выведенный белок из 805 аминокислот, который примерно на 40% идентичен N- и C-концевым доменам ACE. ACE2 содержит потенциальный N-концевой сигнальный пептид из 17 аминокислот и предполагаемый C-концевой мембранный

якорь из 22 аминокислот. Он имеет консервативную консенсусную последовательность металлопротеазы цинка (HEXXH) и консервативный остаток глютамина, который, по прогнозам, будет служить третьим цинковым лигандом. Нозерн-блот-анализ выявил высокую экспрессию ACE2 в почках, яичках и сердце и умеренную экспрессию в толстой кишке, тонком кишечнике и яичниках. Используя ретровирусные псевдотипы для анализа клеточного тропизма и взаимодействия с рецепторами, Хофманн и др. (2005) обнаружили, что S-белок NL63, нового человеческого коронавируса I группы, выделенного от младенцев и взрослых с ослабленным иммунитетом, взаимодействует с рецептором SARS ACE2 для проникновения в клетку. Они также показали, что репликация NL63 зависит от ACE2. NL63 не использовал CD13 (ANPEP), рецептор для близкородственного коронавируса I группы 229E. Анализы нейтрализации показали, что сыворотки крови взрослых и детей, но не младенцев, ингибировали репликацию NL63. Напротив, только незначительное количество сывороток ингибировало репликацию 229E, что позволяет предположить, что заражение NL63 встречается чаще и обычно происходит в детском возрасте.

STG chr17q22-17q24 – соматотропный гормон гипоталамо-гипофизарной системы, имеющий пересечение с локусом 17q23.3 генов ACE JAML, MVCD3. Соответственно, при положении STG:on, ACE:off достигается кросс-функционал возраст-ассоциированных болезней сердечно-сосудистой системы, что позволяет говорить о кардионеврозе, как о ключевом активаторе сердечных заболеваний, даже при включенном положении генов CAR:on и JAML:on, при учете микрососудистых осложнениях сахарного диабета.