

УДК 612.821

## НЕЙРОЭПИГЕНЕТИКА В МЕТОДОЛОГИИ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЕ МЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

© 2018 г. П. И. Сидоров

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Задачей статьи является концептуально-методологическое обобщение и систематизация новых исследований по нейроэпигенетике для развития технологической платформы ментальной медицины (ММ). ММ – один из новейших примеров реформирования вчерашних нозоцентрических границ и раннего донозологического прогнозирования завтрашних возможных ментальных недугов. Предложено обоснование функциональной латерализации ментальности (ментальной асимметрии) как одного из инструментов нейроэпигенетического кодирования идентичности и поведения. ММ гармонично объединяет в своей технологической платформе генетические и эпигенетические молекулярные механизмы, социально-психологические и клинико-психопатологические, духовно-нравственные и религиозно интегрированные инструменты. Это позволяет ММ практически реализовывать вчерашние «нейроэпигенетические фантазирования» о редактировании и формировании дизайна сетевого каскада генетической и эпигенетической идентичности: молекулярной – клеточной – тканевой – органной – организменной – личностной – социальной – популяционной. Степень и вектор дисперсии геномной и эпигеномной идентичности отражают возможные ресурсы эволюционной изменчивости, воплощенные в регистрах ментального иммунитета (МИ) и проявляющиеся ментальным резильянсом. МИ является нейросетевым полисистемным и мультимодальным интерфейсом идентичности в ее взаимодействии с внутренней и внешней средой. Выделенные функциональные характеристики МИ модулируются эпигенетическими переключателями или метками, воплощаясь в поведенческой феноменологии. Эпидемический рост распространенности психических и психосоматических расстройств предложено называть пандемией ментального иммунодефицита (ПМИД) по названию самого раннего и неспецифического синдрома ментального иммунодефицита (СМИД), аккумулирующего начальные проявления трансколачественно накопленных дисфункций МИ. Глобальными предикторами ПМИД стали многие вызовы современного мира: от психической травматизации детства до кумулятивного экзистенциального стресса. В ММ саногенетическая терапия как адаптивная модуляция МИ запускает каскадное самообновление идентичности, клинически проявляющееся ее терапевтическим дрейфом (диагнозы – синдромы – симптомы – состояния). Известное выражение Нобелевского лауреата Питера Медавара: «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает» уместно дополнить практически значимой миссией ММ, которая воплощает проектные модели образа и смысла жизни в адаптивном нейроинжиниринге и самоменеджменте сознания и здоровья.

**Ключевые слова:** нейроэпигенетика, ментальная асимметрия, сетевой каскад идентичности, пандемия ментального иммунодефицита, адаптивный нейроинжиниринг, саногенетическая терапия

## NEUROEPIGENETICS IN METHODOLOGY AND TECHNOLOGICAL PLATFORM OF MENTAL MEDICINE

P. I. Sidorov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The aim of the article is the conceptual and methodological generalization and systematization of new studies on neuroepigenetics for the development of the technological platform of mental medicine (MM). MM is one of the newest examples of reformatting yesterday's nosocentric boundaries and early pre-nosological forecasting of tomorrow's possible mental ailments. The substantiation for the functional lateralization of mentality (mental asymmetry) as one of the tools of neuroepigenetic coding of identity and behavior is proposed. MM harmoniously combines in its technological platform genetic and epigenetic molecular mechanisms, socio-psychological and clinical-psychopathological, spiritual-moral and religious-integrated tools. This allows MM to practically implement yesterday's "neuroepigenetic fantasies" about editing and formatting the design of the network cascade of genetic and epigenetic identity: molecular - cellular - tissue - organ - organism - personal - social - population. The degree and the vector of dispersion of genomic and epigenomic identity reflect possible resources of evolutionary variability embodied in the registers of mental immunity (MI) and manifested by the mental resilience. MI is a neural network multisystem and multimodal identity interface in its interaction with the internal and external environment. The identified basic functional characteristics of MI are modeled by epigenetic switches or labels, and are embodied in behavioral phenomenology or pathoplastics and pathokinetics of mental disorders. The epidemic increase in the prevalence of mental and psychosomatic disorders is suggested to be called the pandemic of mental immune deficiency (PMID) by the name of the earliest and nonspecific syndrome of mental immune deficiency accumulating initial manifestations of MI dysfunctions transgenerationally. The global predictors of PMID are many of the challenges of the modern world: from the psychic traumatization of childhood to cumulative existential stress. In MM sanogenetic therapy as adaptive modulation of MI triggers cascade self-renewal of personality, clinically manifested by its therapeutic drift (diagnoses-syndromes-symptoms-states). The well-known expression of Nobel Laureate Peter Medawar: "Genetics proposes and epigenetics disposes" should be supplemented with a practically significant mission of MM, which embodies the design models of quality and style, the way and meaning of life in adaptive neuroengineering and self-management of consciousness and health.

**Keywords:** neuroepigenetics, mental asymmetry, network cascade of identity, pandemic of mental immune deficiency, adaptive neuroengineering, sanogenetic therapy

### Библиографическая ссылка:

Сидоров П. И. Нейроэпигенетика в методологии и технологической платформе ментальной медицины // Экология человека. 2018. № 5. С. 39–46.

Sidorov P. I. Neuroepigenetics in Methodology and Technological Platform of Mental Medicine. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 5, pp. 39–46.

Научные представления о нейроэпигенетике как интерфейсе между геномом и средой, нейроидентичностью и ментальностью стремительно эволюционируют подобно первым линзам Антони ван Левенгука — чем больше доступное разрешение, тем лучше видна непостижимая сложность. В этом плане можно понять озабоченность Эрика Нестлера [31] геометрическим ростом исследовательского поля эпигенетики: «Требуется гораздо больше работы, прежде чем мы будем знать, в какой степени эпигенетические механизмы представляют собой третий — помимо природы и воспитания — фактор контроля признаков индивидуума в норме и патологии». Свитт [40], другой лидер нейроэпигенетики, напротив, пишет: «Теперь ясно, что существуют динамические взаимодействия между генами и опытом, а также четко определенный и биохимически опосредованный интерфейсный механизм взаимодействия между природой и воспитанием. Этот интерфейсный механизм и есть эпигенетика». Конечно, дело не только в извечном и банальном противоречии между осторожностью и оптимизмом [2]. Ключевым вопросом является определение границ эпистемологического поля нейроэпигенетики и возможностей мультидисциплинарного взаимодействия для получения практически значимых результатов.

Именно поэтому задачей статьи является обобщение и систематизация новых данных, а также концептуально-методологическая проекция нейроэпигенетического дизайна на технологическую платформу ментальной медицины.

#### **Нейроэпигенетика в методологии и инструментари ментальной медицины**

Исторически первый научный форум, полностью посвященный интеграции полей эпигенетики и нейронауки, состоялся в США совсем недавно (Санта-Фе, 22–26.02.2015) под девизом — преодоление разрыва между геном и поведением. На симпозиуме были обсуждены программы создания подробных эталонных эпигеномов и захватывающие перспективы расширения границ исследований нейронауки [41]. В этом контексте ментальная медицина (ММ) — яркий пример переформатирования вчерашних нозоцентрических границ и раннего донозологического прогнозирования завтрашних возможных ментальных недугов. Это удалось сделать за счет интеграции в «системном синтезе» ММ «тезисов» клинической психиатрии и «антитезисов» антипсихиатрии [36].

Нейроэпигенетика имеет дело с молекулярными механизмами экспрессии генов, которые могут внедрять в организм «воспоминания» о социально-психологическом опыте и воздействии на окружающую среду. Такая редакция в экспрессии генов может передаваться через поколения без изменений в последовательности ДНК. Нейроэпигенетика является примером нового постгеномического и контекстно-зависимого взгляда на эпигеном и поведение, требуя и нового качества междисциплинарных исследований [27]. Другим примером того же влияния явилось развитие ММ с

мультидисциплинарной биопсихосоциодуховной синергетической методологией. Активный рост в последние годы молекулярной эпи- и нейроэпигенетики, интегративных и междисциплинарных исследований обещает довести дискурс о социальности и психологичности, толерантности и восприимчивости к влиянию среды на мозг и поведение на совершенно новый концептуально-методологический уровень, в существенной мере уже реализованный в аппарате ММ [6.]

Нейроэпигенетика контролирует программы экспрессии генов и клеточную идентичность организма человека с помощью обратимых и непосредственно не отраженных геномной ДНК молекулярных механизмов [22, 33]. В отличие от необратимых генетических мутаций в нейроэпигенетике существует огромный потенциал для разработки новых терапевтических стратегий. Нам не кажется случайным, что параллельно развивавшаяся ММ в своей платформе объединила генетические и эпигенетические молекулярные механизмы, социологические и психологические, психотерапевтические и клиничко-психопатологические, духовно-нравственные и религиозно-интегрированные методологии и инструменты. Все это позволило ММ предложить подходы к реализации превентивно-коррекционных и лечебно-реабилитационных программ и протоколов редактирования и формирования дизайна сетевого каскада генетической и эпигенетической идентичности: молекулярной — клеточной — тканевой — органной — организменной — личностной — социальной — популяционной [6]. Степень и вектор дисперсии геномной и эпигеномной идентичности отражают возможные ресурсы эволюционной изменчивости, воплощенные в регистрах ментального иммунитета и проявляющиеся ментальным резильянсом.

Эпигенетические факторы изменчивости (метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, регуляция микро РНК и др.) не меняют структуру гена, но редактируют его проявления. Они рассматриваются и как возможные биомаркеры нейродегенеративных заболеваний, и как факторы передачи поколениям моделей поведения переживших стресс прародителей [3]. Такое трансгенерационное эпигенетическое программирование (передача от выживших родителей поведенческих алгоритмов спасения потомкам 3–4 поколений) является одним из ведущих исследований приоритетов. Важно подчеркнуть, что наследуется и кумулятивно приумножается не только клиника семейного посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), но и адаптационные стратегии резильянса. Так, описано воздействие винклозолина на стадии формирования гонад, приводящем к изменениям физиологии, тревожному поведению, метаболической и транскрипционной активности в отдельных отделах мозга в трех поколениях [38]; то же при наследовании измененного ответа на стресс [20]; при выработке ольфакторного обучения [17]. Более того, предполагается передача эпигенетических маркеров в ряду поколений с возможной фиксацией на уровне нуклеотидной последовательности ДНК [18].

Одним из ключевых вопросов нейроэпигенетики является навигация поведения нейронных стволовых клеток (NSP), в частности в отношении метилирования ДНК, модификации гистонов и некодирующих РНК [30]. NSP обладают способностью к самообновлению и возникновению нейронов и глиальных клеток в ЦНС млекопитающих. Эта мультипотентность приобретает NSP во время развития и поддерживается всю жизнь. Распространение, спецификация судьбы и созревание NSP регулируется как внутренними, так и внешними факторами. Эпигенетическая модификация является ключевым внутренним фактором, предопределяющим развитие ЦНС и взрослого нейрогенеза посредством регуляции динамики NSP.

Практически такой же представляется миссия мультипотентных нейронных стволовых клеток-предшественников (NSPC) ЦНС, способных к самообновлению и дифференциации в разные типы клеток развивающегося и взрослого мозга [32, 34]. Эти процессы регулируются на многих уровнях внеклеточными сигналами и потенциалом NSPC для правильной реакции. Именно эпигенетические механизмы обеспечивают ретрансляцию изменяющегося сценического дизайна самообновляющихся NSPC на уровень личностных расстройств [14]. В ММ саногенетическая терапия, состоящая в адаптивной модуляции ментального иммунитета (МИ), защищает каскадное самообновление идентичности, клинически проявляющееся ее терапевтическим дрейфом: диагнозы — синдромы — симптомы — состояния [6].

Ведущей методологической трудностью остается избирательность чувствительности клеток к эпигенетической дисрегуляции и многообразии субпопуляционных эффектов, требующих фокусирования дизайна исследований на смещении источников изменчивости [15]. При этом появляется большой риск потери терапевтической адресности ответа. В ситуации сохраняющейся высокой неопределенности фокус терапевтических усилий предпочтительно сосредоточить на функциональной настройке самого МИ как полимодального интерфейса идентичности [8].

Изучение нейронных схем, обрабатывающих врожденный страх у грызунов, является вариантом экспериментальных моделей исследования МИ у человека. В этих схемах предложено выделять в мозге три основных функциональных единицы [37]: *блок обнаружения*, ответственный за сбор сенсорной информации, сигнализирующий о наличии угрозы; *блок интеграции*, обеспечивающий включение различной сенсорной информации и вербовку нисходящих эффекторов; *блок вывода*, отвечающий за инициирование соответствующих телесных и поведенческих реакций на угрожающий стимул. Опыт врожденного страха «обучает учиться», приводя к запоминанию страшного события. Авторы отмечают, что выделенные три блока, обрабатывающие острые реакции страха на различные угрозы, как правило, находятся в разных системах мозга, а кодирование памяти этих угроз, похоже, зависит от общей системы обучения.

Такой подход корреспондируется с нашими исследованиями дисфункций МИ, предопределяющих патокинетику и патопластику симптомообразования, выполненных на различных клинических моделях, в частности аутизма [7] и аддикций [8]. Ментальный иммунитет является нейросетевым полисистемным и мультимодальным интерфейсом идентичности в ее взаимодействии с внутренней и внешней средой, геномом и эпигеномом. При этом эпигенетические метки или переключатели становятся инструментарием этого интерфейса, обеспечивающего адаптацию и эволюцию, наглядно воплощенные в идентичности.

Концепция МИ позволяет увидеть новое приближение к нейрофизиологическому прочтению нормативной поведенческой феноменологии и патогенетической интерпретации клинической психопатологии на единой методологической платформе ММ. При этом ММ имеет мультидисциплинарный технологический инструментарий для адаптивного нейроинжиниринга и самоменеджмента МИ, предопределяющего качество сознания и здоровья [6].

#### **Эпигенетическая пандемия ментального иммунодефицита**

Состоявшейся тенденцией современного мира является эпидемический рост распространенности практически всех форм психических и психосоматических расстройств. Это явление мы предложили называть пандемией ментального иммунодефицита [4, 5] по названию самого раннего и неспецифического синдрома ментального иммунодефицита (СМИД), аккумулирующего начальные проявления дисфункций МИ, эпигенетически накопленных предшествующими поколениями. Ментальный иммунитет — это биопсихосоциодуховная матрица идентичности и основа безопасности личности и общества. Его функциональное состояние может количественно оцениваться по 12 основным параметрам, клинически проявляющимся уже в диатезах психических и психосоматических расстройств. СМИД занимает в пропедевтике ММ то же место, что в психиатрии и клинической медицине веками занимал астенический синдром. Отличие состоит в четырехмерной биопсихосоциодуховной оценке феноменологии в ММ.

Создание междисциплинарной ММ в существенной мере явилось ответом на вызовы новой «гибридной реальности». В самом деле, войны сегодня гибридные — любые ресурсы жизнеобеспечения становятся оружием (санкции — уже войны); информационная политика гибридная — опережающий фэйк важнее факта; медицина гибридная — тотально коморбидная, когда выбор основного заболевания мотивируется процессом для спасающих и надеждой на результат для спасаемых, и т. д. Не случайно и нейроэпигенетика захлебывается в «фантазиях и иллюзиях» [27, 41], что, впрочем, вполне понятно для молодой науки. В этой ситуации мультидисциплинарность подходов и ресурсная многоканальность помощи в ММ становятся существенными условиями объективности и эффективности.

Отклонения от нормального эпигенетического профиля обнаружены при аутизме [35] и биполярном расстройстве [28], шизофрении [9] и болезни Альцгеймера [16, 29]. Так, обнаружено значительное увеличение уровней гидроксиметилирования ДНК у пациентов с болезнью Альцгеймера, коррелирующее с увеличением клеточной пролиферации в клетках-предшественниках заболевания. Предложено отнести гидроксиметилирование к одной из эпигенетических Альцгеймер-меток [26].

Поиск новых потенциальных целей для фармакологического вмешательства, основанного на понимании механизмов болезней, требует параллельных генетических и эпигенетических исследований [39]. Например, обнаружение монозиготного двойного несоответствия для болезни Альцгеймера [19] привело к поиску комбинации генетических и эпигенетических механизмов в этиологии заболевания [24].

Предложена патогенетическая гипотеза одного из клинических вариантов поздней стадии болезни Альцгеймера, когда были обнаружены повышенные концентрации ретротранспозонов *Alu*, нарушающие митохондриальные популяции в нейронах [21]. Авторы гипотезы считают ее правдоподобным механизмом нарушения митохондриального гомеостаза нейронов, каскадирующего в нейродегенеративное заболевание. Такое предложение вполне может эволюционировать из области «эпигенетического фантазирования» в клиническую реальность, обретя фармакотерапевтический инструментарий.

Одним из известных ресурсов ментального резильянса является нутриционная терапия, основанная на диете с высоким содержанием клетчатки. Преимущества такой диеты документированы во многих эпидемиологических и клинических исследованиях, но механизмы ее потенциального влияния на мозг в существенной мере остаются дискуссионными. Нейроэпигенетическое исследование активности микробиоты кишечника при такой диете позволило выдвинуть предположение [13], что она изменяет экспрессию генов в мозге за счет повышения уровня бутирата, предотвращая нейродегенерацию и способствуя регенерации нейронов при стрессах.

Молекулярные модели тревожно-депрессивных расстройств убедительно свидетельствуют о роли стресса в эпигенетическом контроле над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) осью и стресс-чувствительными областями мозга [12]. Эта ось является биологическим стержнем нашей концепции МИ как мультимодального поведенческого интерфейса и клинического навигатора в нацеливании и модуляции эпигенетических меток при психотерапевтических и фармакологических вмешательствах [6].

Изучение тератогенных эффектов алкоголя в развивающемся мозге имеют давнюю историю. Алкогольный синдром плода (FASD) — это ранняя пренатальная травматизация, сопряженная с синдромом деморализации родителей и проявляющаяся разнообразными нарушениями развития. В многочисленных

исследованиях показана роль метилирования ДНК и основного метилинсвязывающего белка в мозге (MeCP2), различных гистоновых ПТМ и некодирующих регуляторных РНК в алкогольном изменении программ экспрессии генов развивающегося мозга [23, 25].

В исследованиях на мышах наглядно показана возможность метилированием ДНК облегчить абстиненцию и долгосрочную поведенческую адаптацию с выходом за рамки фиксированных измененных транскрипционных состояний [11]. Это открыло новые клинические возможности для поиска коррекции индуцированных психоактивными веществами (ПАВ) нейроадаптаций, сохраняющихся во время абстиненции.

Говоря в терминах ММ, индуцированные алкоголем и ПАВ аномальные эпигенетические метки буквально нанизываются на НРА-ось, накапливаясь в течение жизни поколений. Они проявляются в каждой новой генерации дисфункциями МИ, приводящими к расстройствам идентичности и индуцирующим алкогольно-наркотическую псевдонейроадаптацию.

Остается также дискуссионным вопрос этнозависимых предельных уровней объема и частоты потребляемого родителями алкоголя для проявления FASD-подобных фенотипов у потомства. Одно несомненно — алкоголизация и наркотизация это универсальные и древнейшие эпигенетические модуляторы ПМИД.

Предложены вычислительные методы обработки различных типов эпигенетических данных (вычислительной эпигенетики), позволяющие прогнозировать модификации хроматина и метилирования ДНК для контроля экспрессии генов и оценки механизмов эпигенетической эпидемиологии [10]. Выполнение такой задачи возможно только при мультидисциплинарном подходе, реально воплощенном уже сегодня в технологической платформе и методологии ММ.

#### **Функциональная латерализация ментальности как инструмент нейроэпигенетического кодирования идентичности и поведения**

Из единства и многообразия мира вытекают две вечные проблемы его познания: неразрывность и бесконечность. Каждая из них имеет по два аспекта — количественный и качественный.

В количественном аспекте первая проблема предстает как неразрывность частей объективного мира и субъективного пространства личности. В качественном аспекте это выражается неразрывностью свойств и функций. Вторая проблема с количественной стороны предстает пространственно-временной бесконечностью внешнего и внутреннего мира, а с качественной — бесконечностью их свойств и проявлений. Последнее предполагает бесконечное число вариантов включения объекта и субъекта в различные системы, подразумевая бесконечное количество ролей одного и того же предмета наблюдения. Эти вызовы противоречат ограниченным возможностям

когнитивных функций человека, стимулируя их эпигенетическую эволюцию. Справляться с новыми и новыми проблемными ситуациями позволяет методология научного анализа и синтеза. Анализ условно расчленяет неделимый бесконечный мир на подсистемы, каждая из которых становится областью изучения определенной науки. Синтез интегрирует знания в целостный познавательный комплекс.

Синтез простых эволюционирующих структур в сложную систему происходит путем установления общего темпа и ритма их эволюции. Для возникновения единой сложной структуры должна возникнуть достаточная степень перекрытия составляющих ее простых элементов: если зона перекрытия мала, то составляющие будут развиваться индифферентно по отношению друг к другу; если велика, то составляющие тренды сольются в единую быстроразвивающуюся структуру. Именно в рамках такого процесса

интегрируются мультидисциплинарные ментальная медицина и нейроэпигенетика.

Инструментарий такой интеграции представлен различными индуктивными, дедуктивными и ком-плементарными научными методами с огромной разнонаправленностью их приоритетов, задач и векторов. При этом сохраняется общность используемых стратегий, к которым эти методы подходят с разных тактических сторон. В эпигенетическом итоге, при всей его известной дискуссионности, это наиболее ярко выражается в функциональной латеральной асимметрии головного мозга человека как скелете в гиперсетевом каскаде его идентичности. При этом левополушарная организация будет в большой мере соответствовать первому методу, правополушарная – второму, а объединяющая оба ментальных тренда межполушарная функция «системного синтеза» – третьему (таблица).

**Критерии ментальной асимметрии в нейроэпигенетическом кодировании идентичности и поведения**

Критерий	Латеральная асимметрия		
	Левополушарная ментальность	Межполушарная (амбидек-стральная) ментальность	Правополушарная ментальность
Философская концепция	Вычисление имманентного	Постижение трансценденталь-ного	Стремление к трансценденталь-ному
Методология	Индукция имплицитного, анализ частей, дробление объекта	Системный синтез как оптимум паритета концепций	Дедукция эксплицитного, синтез, углубление в свойстве целого объекта
Семиотика	Закон, теорема, цифра	Задача, закономерность, дина-мика	Аксиома, парадокс, слово
Семантика	Монолог, генерирующий аутиза-цию замкнутой системы	Диалог, генерирующий синер-гетическую конструктивность открытой системы	Полисемантика, генерирующая хаос и дезорганизацию системы
Стилистика	Рациональность логики	Паритет оптимума	Иррациональность интуиции
Вектор жизни	От деталей к целому, детали уточняют содержание целого	Понимание целого и разработка деталей, синхронность разнона-правленного процесса	От целого к деталям, целое проясняет характер деталей
Стиль жизни	Последовательный, однолиней-ный	Последовательный, разнона-правленный	Непоследовательный, разнона-правленный
Образ жизни	Конструктивная активность	Избирательная осмысленная активность	Медитативная сосредоточен-ность внешней пассивности
Смысл жизни	Высокий	Очень высокий	Заведомо низкий
Генезис смыслов	Установление по факту	Креативность выбора дилеммы	Плодотворная гипотеза
Способ постижения смыслов	Одномерный детерминизм	Голографический детерми-низм как комплементарность способов	Многомерный индетерминизм
Принцип работы с информацией	Локальность, тактика	Стратегия «на входе» и тактика «на выходе»	Глобальность, стратегия
Уровень обработки информации	Текущая парадигма	Новая парадигма	Смена парадигмы
Ментальный резильянс	Объективный поиск адаптивных вариантов поведения	Креативность при оценке и вы-боре поведенческих стратегий	Субъективное узнавание, инту-итивное «ощущение попадания»
Фокус целеполагания	Прагматическая цель	Цель во имя смысла	Смысл
Удовлетворяющие результаты	Сбор эмпирических данных, вы-числение, накопление	Селекция оптимума директорий	Постижение смыслов, «озаре-ние»
Уровень самоменеджмента	Востребованность, прагматизм	Эффективность, стратегия «за-втрашнего дня»	Вечность, фундаментальность
Роль времени в ритмоцикличе-ском хронотопе	Пассивная: развертывание в реальном хронотопе	Активная: учет и использование реальных для изменения хронотопа	Нейтральная: ахронность
Миссия свободы	Реализация внешнего действия в логике детерминизма	Конструктивная синергетичность принятия решения и действия	Мистика индетерминизма вну-треннего процесса мышления
Приемлемые ограничения	Внешние	Целесообразные	Внутренние
Предпочтительная модель со-циальной организации	Авторитаризм, тоталитаризм, тирания	Демократия	Анархия Вавилонской башни – охлократия

Функциональная асимметрия ментальности человека обнаруживает взаимную дополнительность лево- и правополушарного типов мышления, синтез которых осуществляется благодаря межполушарным связям и взаимодействиям. Аналитическое левополушарное мышление структурирует границы науки, определяя индуктивность ее методологии. Синтетическое правополушарное мышление размывает демаркации между научными направлениями, формируя метадисциплинарные тренды, что более соответствует дедуктивной методологии. Объединяющий эти функции системный синтез обеспечивает конструктивное взаимодействие двух первых типов мышления, реализуя междисциплинарный подход, позволяющий конструктивно объединить дополняющие друг друга традиционные методологии.

Транспоколенчески накапливающиеся эпигенетические метки интегрируются в нейросетевом дизайне и проявляются в функциональной латерализации ментальности. Именно в латерализации на максимальном уровне обобщения интегрально воплощается эпигенетический код идентичности и поведения. Не случайно в дебюте психических расстройств пациенты часто описывают ощущения «сдвига» и «смещения», «расщепления» и «переворота» мозга внутри головы. Ментальная латерализация качественно проявляется и количественно измеряется по параметрам функциональной активности МИ [6].

Не останавливаясь на приведенных в таблице достаточно очевидных эпигенетических эволюционных параметрах, отметим один из наиболее актуальных современных трендов — существенный рост полиморфизма и коморбидности психических расстройств, сопряженный с амбидекстральной ментальной латерализацией. Эта же эпигенетическая ментальная конституция является биологической основой эволюционного тренда демократии, популяционно уравновешиваемого пандемией ментального иммунодефицита.

Таким образом, дисциплинарный, метадисциплинарный и междисциплинарный подходы в ММ оказываются взаимодополняющими. Первый решает конкретную задачу целей, возникающих в историческом контексте кризиса психиатрии и развития нейронауки, используя методы устоявшегося инструментария текущей парадигмы. Второй использует полиморфизм языков и поиск аналогий, требуя модернизации концепции парадигмы и пытаясь решить задачу смыслов. Третий осуществляет холистически-сетевой способ структурирования реальности, выполняя междисциплинарную функцию и объединяя первые два метода постижения действительности, предлагая решение задачи «целей во имя смысла». Синергетика, являясь междисциплинарной наукой, позволяет реализовать в нейронауках комплементарность традиционного индуктивного анализа и дедуктивного синтеза, создавая качественно новую гносеологическую методологию ММ.

Ставшее ныне популярным выражение Нобелевского лауреата Питера Медавара [1]: «Генетика

предполагает, а эпигенетика располагает» уместно дополнить практически значимой миссией ММ, которая реализует и воплощает проектные модели качества и стиля, образа и смысла жизни в адаптивном нейроинжиниринге и самоменеджменте сознания и здоровья.

#### Список литературы

1. Медавар П., Медавар Д. Наука о живом. Современные концепции в биологии. М.: МИР, 1983. 310 с.
2. Мелони М., Теста Дж. Эпигенетическая революция в пристальном рассмотрении // Политическая концептология. 2016. № 1. С. 220–248.
3. Савватьева-Попова Е. В., Никитина Е. А., Медведева А. В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике // Генетика. 2015. Т. 51. № 5. С. 613–624.
4. Сидоров П. И. Экология ментальных эпидемий // Экология человека. 2015. № 6. С. 36–50.
5. Сидоров П. И. Ментальный иммунитет как биопсихосоциодуховная матрица идентичности и основа безопасности личности и общества // Экология человека. 2015. № 12. С. 42–52.
6. Сидоров П. И. Ментальная медицина: адаптивное управление сознанием и здоровьем. Руководство. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 736 с.
7. Сидоров П. И. Расстройство аутистического спектра как синдром ментального иммунодефицита в 4Д-зеркале ментальной медицины // Экология человека. 2017. № 4. С. 26–31.
8. Сидоров П. И. Синдром приобретенного ментального иммунодефицита как полиморфное расстройство идентичности и предиктор аддитивных эпидемий // Экология человека. 2017. № 6. С. 14–18.
9. Abdolmaleky H. M., Smith C. L., Zhou J. R. et al. Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders // Methods Mol. Biol. 2008. Vol. 448. P. 187–212.
10. Angarica V. E., Del Sol A. Bioinformatics Tools for Genome-Wide Epigenetic Research // Adv Exp Med Biol. 2017. Vol. 978. P. 489–512.
11. Danay Baker-Andresen et al. Persistent variations in neuronal DNA methylation following cocaine self-administration and protracted abstinence in mice // Neuroepigenetic. 2015. Vol. 4. P. 1–11.
12. Bartlett A. A., Singh R., Hunter R. G. Anxiety and Epigenetics // Adv Exp Med Biol. 2017. Vol. 978. P. 145–166.
13. Bourassa M. W., Alim I., Bultman S. J., Ratan R. R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? // Neurosci Lett. 2016. Vol. 625. P. 56–63.
14. Cacci E., Negri R. et al. Histone methylation and microRNA-dependent regulation of epigenetic activities in neural progenitor self-renewal and differentiation // Current Topics in Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 17 (7). P. 794–807.
15. Chadwick L. H., Sawa A. et al. New insights and updated guidelines for epigenome-wide association studies // Neuroepigenetic. 2015. Vol. 1. P. 14–19.
16. Christopher M. A., Kyle S. M., Katz D. J. Neuroepigenetic mechanisms in disease // Epigenetics Chromatin. 2017. Vol. 10 (1). P. 30–47.
17. Dias B. G., Ressler K. J. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations // Nat. Neurosci. 2014. Vol. 17. P. 89–96.
18. Fand L., Wuptra K. et al. Environmental-stress-induced Chromatin Regulation and its Heritability // Journal of carcinogenesis and mutagenesis. 2014. Vol. 5. P. 7–21.

19. Gatz M. et al. Role of genes and environment for explaining Alzheimer disease // Arch Gen Psychiatry. 2006. Vol. 63 (2). P. 168–174.
20. Grews D. et al. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109, N 23. P. 9143–9148.
21. Larsen P. A., Lutz M. W., Hunnicutt K. E., Mihovilovic M., Saunders A. M., Yoder A. D., Roses A. D. The Alu neurodegeneration hypothesis: A primate-specific mechanism for neuronal transcription noise, mitochondrial dysfunction, and manifestation of neurodegenerative disease // Alzheimers Dement. 2017. Vol. 13 (7). P. 828–838.
22. Liyanage V. R. B., Zachariah R. M., Delcuve G. P. et al. Chromatin Structure and Epigenetics // Advances in Genetics Research. 2015. Vol. 13. P. 57–88.
23. Liyanage V. R., Curtis K., Zachariah R. M. et al. Overview of the Genetic Basis and Epigenetic Mechanisms that Contribute to FASD Pathobiology // Current Topics in Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 17 (7). P. 808–828.
24. Lunnon K., Mill J. Epigenetic studies in Alzheimer's disease // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2013. Vol. 162 (8). P. 789–799.
25. Mason S., Zhou F. Genetics and epigenetics of fetal alcohol spectrum disorders // Frontiers in Genetics. 2015. 6 (Mar).
26. Mastroeni D., Chouliaras L., Van den Hove D. L. et al. Increased 5-hydroxymethylation levels in the sub ventricular zone of the Alzheimer's brain // Neuroepigenetics. 2016. Vol. 6. P. 26–31.
27. Meloni M. The social brain meets the reactive genome: neuroscience, epigenetics and the new social biology // Frontiers in Human Neuroscience. 2014. 21 may. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00309/full>. (дата обращения: 12.03.2017)
28. Mill J. et al. Epigenetic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis // The American Journal Human Genetics. 2008. Vol. 82. P. 696–711.
29. Ming G. L. Neuroepigenetics: Introduction to the special issue on epigenetics in neurodevelopment and neurological diseases // Experimental Neurology. 2015. Vol. 268. P. 1–54.
30. Muraio N., Noguchi H., Nakashima K. Epigenetic regulation of neural stem cell property from embryo to adult // Neuroepigenetics. 2016. Vol. 5. P. 1–10.
31. Nestler E. Epigenetic inheritance: Fact or fiction? // The Dana Foundation. 2013. April. URL: <http://www.dana.org/Publications/Details.aspx?id=43274>. (дата обращения: 7.03.2018)
32. Olynik B. M., Rastegar M. The genetic and epigenetic journey of embryonic stem cells into mature neural cells // Frontiers in genetics. 2012. May. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2012.00081/full>. (дата обращения: 15.02.2018)
33. Rastegar M. Editorial (Thematic Issue: NeuroEpigenetics and Neurodevelopmental Disorders: From Molecular Mechanisms to Cell Fate Commitments of the Brain Cells and Human Disease) // Current Topics in Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 17 (7). P. 769–770.
34. Rhodes C. T., Sandstrom R. S., Huang S. A. et al. Cross-species Analyses Unravel the Complexity of H3K27me3 and H4K20me3 in the Context of Neural Stem Progenitor Cells // Neuroepigenetics. 2016. Vol. 6. P. 10–25.
35. Siu M. T., Weksberg R. Epigenetics of autism spectrum disorders // Neuroepigenomics in Aging and Disease. 2017. P. 63–90.
36. Sidorov P. I. Mental epidemics: from mobbing to Terrorism. Handbook. N.Y.: NOVA Science Publishers, 2016. 498 p.
37. Silva B. A., Gross C. T., Gräff J. The neural circuits of innate fear: detection, integration, action, and memorization // Learn Mem. 2016. Vol. 23 (10). P. 544–555.
38. Skinner M. K. et al. Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior // Plos One. 2008. Vol. 3 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003745>
39. Smith A. R., Mill J., Smith R. G., Lunnon K. Elucidating novel dysfunctional pathways in Alzheimer's disease by integrating loci identified in genetic and epigenetic studies. Neuroepigenetics. 2016. Vol. 6. P. 32–50.
40. Sweatt J. D. The emerging field of neuroepigenetics // Neuron. 2013. Vol. 80 (3). P. 624–632.
41. Telese F. Keystone Symposia on Neuroepigenetics-bridging the gap between genome and behavior // Neuroepigenetics. 2015. Vol. 2. P. 9–12.

### References

1. Medavar P., Medavar D. *Nauka o zhivom. Sovremennyye kontseptsii v biologii* [The science of living. Modern concepts in biology]. Moscow, MIR Publ., 1983, 310 p.
2. Meloni M., Testa G. Scrutinizing the epigenetics revolution. *The Political Conceptology: Journal of Metadisciplinary Research*. 2016, 1, pp. 220-248. [In Russian]
3. Savateeva-Popova E. V., Nikitina E. A., Medvedeva A. V. Of neurogenetics to nejroepigenetike. *Genetika*. 2015, 51 (5), pp. 613-624. [In Russian]
4. Sidorov P. I. Ecology of Mental Epidemics. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 6, pp. 36-50. [In Russian]
5. Sidorov P. I. Mental Immunity as Bio-Psycho-Socio-Spiritual Matrix of Identity and Personality and Society Safety Basis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 42-52. [In Russian]
6. Sidorov P. I. *Mental'naya meditsina: adaptivnoe upravlenie soznaniem i zdorov'em. Rukovodstvo* [Mental medicine: adaptive management of consciousness and health. Guide]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017, 736 p.
7. Sidorov P. I. Autism Spectrum Disorders As a Syndrome of Mental Immunodeficiency in the 4D-Mirror of Mental Medicine. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 4, pp. 26-31. [In Russian]
8. Sidorov P. I. Syndrome of Acquired Mental Immunodeficiency as a Polymorphic Identity Disorder and the Predictor of Addictive Epidemics. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 6, pp. 14-18. [In Russian]
9. Abdolmaleky H. M., Smith C. L., Zhou J. R. et al. Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders. *Methods Mol. Biol.* 2008, 448, pp. 187-212.
10. Angarica V. E., Del Sol A. Bioinformatics Tools for Genome-Wide Epigenetic Research. *Adv Exp Med Biol*. 2017, 978, pp. 489-512.
11. Danay Baker-Andresen et al. Persistent variations in neuronal DNA methylation following cocaine self-administration and protracted abstinence in mice. *Neuroepigenetics*. 2015, 4, pp. 1-11.
12. Bartlett A. A., Singh R., Hunter R. G. Anxiety and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol*. 2017, 978, pp. 145-166.
13. Bourassa M. W., Alim I., Bultman S. J., Ratan R. R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016, 625, pp. 56-63.

14. Cacci E., Negri R. et al. Histone methylation and microRNA-dependent regulation of epigenetic activities in neural progenitor self-renewal and differentiation. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017, 17 (7), pp. 794-807.
15. Chadwick L. H., Sawa A. et al. New insights and updated guidelines for epigenome-wide association studies. *Neuroepigenetic*. 2015, 1, pp. 14-19.
16. Christopher M. A., Kyle S. M., Katz D. J. Neuroepigenetic mechanisms in disease. *Epigenetics Chromatin*. 2017, 10 (1), pp. 30-47.
17. Dias B. G., Ressler K. J. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat. Neurosci.* 2014, 17, pp. 89-96.
18. Fand L., Wuptra K. et al. Environmental-stress-induced Chromatin Regulation and its Heritability. *Journal of carcinogenesis and mutagenesis*. 2014, 5, pp. 7-21.
19. Gatz M. et al. Role of genes and environment for explaining Alzheimer disease. *Arch Gon Psychiatry*. 2006, 63 (2), pp. 168-74.
20. Grews D. et al. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012, 109 (23), pp. 9143-48.
21. Larsen P. A., Lutz M. W., Hunnicutt K. E., Mihovilovic M., Saunders A. M., Yoder A. D., Roses A. D. The Alu neurodegeneration hypothesis: A primate-specific mechanism for neuronal transcription noise, mitochondrial dysfunction, and manifestation of neurodegenerative disease. *Alzheimers Dement*. 2017, 13 (7), pp. 828-838.
22. Liyanage VRB, Zachariah RM, Delcuve GP et al. Chromatin Structure and Epigenetics. *Advances in Genetics Research*. 2015, 13, pp. 57-88.
23. Liyanage V. R., Curtis K., Zachariah R. M et al. Overview of the Genetic Basis and Epigenetic Mechanisms that Contribute to FASD Pathobiology. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017, 17 (7), pp. 808-28.
24. Lunnon K., Mill J. Epigenetic studies in Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013, 162 (8), pp. 789-99.
25. Mason S., Zhou F. Genetics and epigenetics of fetal alcohol spectrum disorders. *Frontiers in Genetics*. 2015, 6 (Mar).
26. Mastroeni D., Chouliaras L., Van den Hove D. L. et al. Increased 5-hydroxymethylation levels in the sub ventricular zone of the Alzheimer's brain. *Neuroepigenetics*. 2016, 6, pp. 26-31.
27. Meloni M. The social brain meets the reactive genome: neuroscience, epigenetics and the new social biology. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. 21 may. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00309/full> (accessed: 12.03.2017).
28. Mill J. et al. Epigenetic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *The American Journal Human Genetics*. 2008, 82, pp. 696-711.
29. Ming G. L. Neuroepigenetics: Introduction to the special issue on epigenetics in neurodevelopment and neurological diseases. *Experimental Neurology*. 2015, 268, pp. 1-54.
30. Murao N., Noguchi H., Nakashima K. Epigenetic regulation of neural stem cell property from embryo to adult. *Neuroepigenetics*. 2016, 5, pp. 1-10.
31. Nestler E. Epigenetic inheritance: Fact or fiction? The Dana Foundation. 2013. April. Available at: <http://www.dana.org/Publications/Details.aspx?id=43274> (accessed: 7.03.2018).
32. Olynik B. M., Rastegar M. The genetic and epigenetic journey of embryonic stem cells into mature neural cells. *Frontiers in genetics*. 2012. May. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2012.00081/full> (accessed: 15.02.2018).
33. Rastegar M. Editorial (Thematic Issue: NeuroEpigenetics and Neurodevelopmental Disorders: From Molecular Mechanisms to Cell Fate Commitments of the Brain Cells and Human Disease). *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017, 17 (7), pp. 769-770.
34. Rhodes C. T., Sandstrom R. S., Huang S. A. et al. Cross-species Analyses Unravel the Complexity of H3K27me3 and H4K20me3 in the Context of Neural Stem Progenitor Cells. *Neuroepigenetics*. 2016, 6, pp. 10-25.
35. Siu M. T., Weksberg R. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Neuroepigenomics in Aging and Disease*. 2017, pp. 63-90.
36. Sidorov P. I. Mental epidemics: from mobbing to Terrorism. *Handbook*. N.Y., NOVA Science Publishers, 2016. 498 p.
37. Silva B. A., Gross C. T., Gräff J. The neural circuits of innate fear: detection, integration, action, and memorization. *Learn Mem*. 2016, 23 (10), pp. 544-55.
38. Skinner M. K. et al. Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior. *Plos One*. 2008, 3 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003745>
39. Smith A. R., Mill J., Smith R. G., Lunnon K. Elucidating novel dysfunctional pathways in Alzheimer's disease by integrating loci identified in genetic and epigenetic studies. *Neuroepigenetics*. 2016, 6, pp. 32-50.
40. Sweatt J. D. The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron*. 2013, 80 (3), pp. 624-632.
41. Telese F. Keystone Symposia on Neuroepigenetics-bridging the gap between genome and behavior. *Neuroepigenetics*. 2015, 2, pp. 9-12.

**Контактная информация:**

Сидоров Павел Иванович — академик РАН, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51  
E-mail: pavelidorov13@gmail.com