

Неврология и нейронауки — прогноз развития

З.А. Суслина, С.Н. Иллариошкин, М.А. Пирадов

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Ключевые слова: клиническая и экспериментальная неврология, прогноз развития.

Важнейшим фактором, определившим основные тенденции развития неврологии в последние годы, явились результаты реализации международной программы «Десятилетие мозга» (1990-2000). На развитие неврологии начала XXI в. существенное влияние оказала технологическая революция последних лет в ряде наукоемких областей, в первую очередь в молекулярной биологии и современных биотехнологиях, молекулярной генетике, биологической химии, компьютерных и информационных технологиях. Все это привело к значительному переоснащению методической базы проводимых в мире исследований, а также к переосмыслению идеологии и научных основ практически всех разделов современной неврологии. Появление новых дисциплин на стыке различных фундаментальных наук (генодиагностика и генотерапия, искусственный интеллект, нейровизуализация, нейроиммунология, нейротрансплантация, фармакогенетика и др.) нашло свое отражение в создании принципиально новой концепции нейронаук как комплекса дисциплин, изучающих проблемы функционирования мозга в норме и при патологии. В настоящее время успехи фундаментальных нейронаук стали важнейшим движущим фактором общего прогресса современной биологии и медицины.

Представляется, что в качестве наиболее важных научных направлений, на которых в предстоящие два десятилетия будет сконцентрировано основное внимание исследователей в области клинической и экспериментальной неврологии, могут стать:

- раскрытие молекулярных, ультраструктурных, патохимических и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга при различных типах патологических процессов в мозге и при старении;
- функциональная геномика и протеомика моногенных и мультифакториальных заболеваний нервной системы, управление экспрессией генов и геновая терапия;
- клеточные технологии и проблема нейротрансплантации;
- разработка методов нейропротекции (в том числе превентивной) при острой ишемии мозга и хронических прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы;

- фармакогенетика заболеваний нервной системы;
- разработка новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы (в том числе на трансгенных животных и культурах клеток и тканей);
- создание молекулярных вакцин; разработка принципиально новых методов лечения нейродегенеративных заболеваний, направленных на аномальный белковый фолдинг;
- дальнейшее развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и электрогенеза мозга.

Исследования пластичности мозга при различных типах патологических процессов в мозге и при старении

Под нейропластичностью (пластичностью мозга) подразумевается способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации за счет прежде всего структурных изменений в веществе мозга. Проведенные нейрофизиологические и нейроанатомические исследования на животных, а также функциональные методы картирования мозга у человека представили неоспоримые доказательства способности коры мозга взрослого индивидуума к значительной функциональной перестройке.

В настоящее время механизмы нейропластичности изучаются на основе молекулярных исследований рецепторно-лигандных взаимоотношений, функциональной синаптологии, новых методов нейровизуализации, компьютерной нейрофизиологии и других подходов. В нашей стране ведущим учреждением в этой области являлся НИИ мозга РАМН, который после произошедшей в 2006 г. реорганизации стал одним из основных отделов в составе НИИ неврологии РАМН. Реорганизованный НИИ неврологии РАМН, имеющий также свои собственные приоритетные фундаментальные разработки по проблеме нейропластичности (функциональное биоуправление, топографическое картирование мозга, функциональная МРТ и др.), планирует дальнейшее активное развитие работ в этом перспективном направлении. Серьезные исследования по проблеме нейропластичности ведутся также в ГНЦ Институт медико-биологических проблем и некоторых других научных центрах России.

В ближайшие десятилетия можно ожидать раскрытия характера функционирования основных сигнальных путей нейронов в ответ на различные повреждающие воздействия, а также основных закономерностей и динамики синапсоархитектоники в центральной нервной системе, установления закономерностей структурно-функциональной перестройки нейронных сетей как основы пластичности мозга.

Установление молекулярных, ультраструктурных, патохимических и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга и разработка путей управления этими процессами позволят значительно улучшить исходы острых и хронических поражений мозга, снизить уровень инвалидизации и улучшить исходы восстановительного лечения в неврологии.

Функциональная геномика и протеомика, управление экспрессией генов и генная терапия заболеваний нервной системы

Исследования в молекулярной биологии, функциональной геномике и протеомике являются одной из наиболее «горячих точек» в современной медицине, включая неврологию. В настоящее время идентифицированы гены большинства наследственных болезней нервной системы, исследуются ассоциации полиморфных аллелей генов-кандидатов с некоторыми распространенными мультифакториальными неврологическими заболеваниями сосудистого, дегенеративного и демиелинизирующего генеза, изучаются функции соответствующих белковых продуктов, начата реализация первых пилотных протоколов генной терапии некоторых наследственных неврологических заболеваний (прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и др.).

В России исследованиями в области молекулярной генетики заболеваний центральной и периферической нервной системы занимается целый ряд академических институтов РАН и РАМН, имеющих соответствующие лаборатории и подготовленные кадры: Институт молекулярной генетики РАН, НИИ неврологии РАМН, Научный центр психического здоровья РАМН, Медико-генетический научный центр РАМН, Институт акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН, Петербургский институт ядерной физики имени Б.П.Константинова РАН, Уфимский научный центр РАН.

Уже через 10–15 лет может быть получен целый спектр важных результатов по данной проблеме:

— идентификация сложных генных ансамблей, определяющих предрасположенность к наиболее частым мультифакториальным заболеваниям нервной системы человека (болезнь Паркинсона, эпилепсия, цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, мигрень и др.);

— создание адекватных трансгенных животных моделей для большинства моногенных болезней нервной системы, изучение на этой основе механизмов развития этих заболеваний и новых методов их лечения;

— внедрение в широкую практику рутинных высокоскоростных скрининговых методов ДНК-диагностики и изучения генной экспрессии на основе нанотехнологий (биологические микрочипы);

— разработка и получение реального опыта использования методов управления экспрессией генов, а также генной терапии при ряде заболеваний центральной и периферической нервной системы на основе специфических векторов, имеющих тропность к конкретным нейрональным либо глиальным мишеням головного и спинного мозга.

Идентификация молекулярных дефектов при наследственных и sporadических заболеваниях центральной и периферической нервной системы позволяет значительно расширить существующие представления об их «пусковых» механизмах развития и патогенезе, расшифровать основные факторы риска и антириска, разработать и внедрить принципиально новые подходы к их диагностике, лечению (включая методы генной терапии) и профилактике на основе разработки индивидуального «генетического паспорта».

Клеточные технологии и проблема нейротрансплантации

Одним из наиболее перспективных направлений восстановления утраченных функций в условиях селективной гибели отдельных групп нейронов является имплантация в соответствующие отделы мозга биологически активных клеток, обладающих нейротрансмиссерным и трофическим потенциалом. Области возможного клинического использования нейротрансплантации весьма широки и включают различные дегенеративные заболевания центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, хоря Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др.), сосудистые заболевания мозга, последствия черепно-мозговой травмы, последствия спинальной травмы с повреждением аксонов проводящих путей, заболевания периферических нервов и другие состояния.

В мире наиболее известные результаты по проблеме нейротрансплантации получены в следующих областях клинической неврологии:

— болезнь Паркинсона — имплантация дофаминпродуцирующего клеточного материала (метаболически активные клетки эмбриональной нервной ткани *mesencephalon*) в область полосатого тела и, реже, другие отделы головного мозга (сотни операций);

— хоря Гентингтона — имплантация фетальных клеток *striatum* в область подкорковых ганглиев (десятки операций);

— повреждения спинного мозга и заболевания периферических нервов — предварительные разработки, связанные с трансплантацией участков

периферических нервов в спинной мозг и нервные стволы.

Однако наибольший интерес вызывают работы, связанные с возможностью нейротрансплантации стволовых клеток мезенхимального и эмбрионального происхождения.

В нашей стране в 1990-е годы учеными Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН в сотрудничестве с рядом других научных центров (Институт морфологии человека РАН и др.) получен опыт операций трансплантации фетальных клеток *mesencephalon* в область головки хвостатого ядра и передненаружных отделов скорлупы у больных с тяжелой стадией болезни Паркинсона – в рамках Европейской кооперативной программы по клинической нейротрансплантации (NESTAR). Теоретические и экспериментальные разработки возможности нейротрансплантации с использованием различных источников клеточного материала ведутся в Институте биологии гена РАН, Российском онкологическом научном центре РАМН, НИИ неврологии РАМН и некоторых других научных центрах страны.

Есть основания рассчитывать, что наиболее значительные результаты в области нейротрансплантации могут быть в ближайшей перспективе связаны с:

- решением проблемы приживаемости имплантируемого клеточного материала и долговременной, стабильной интеграции донорских клеток в естественные нейрональные системы реципиента;
- разработкой подходов к целенаправленной генетической и биохимической модификации фенотипа имплантируемых клеток (трансфекция генноинженерными конструкциями с «целевыми» генами нейротрансмисмиттеров, применение ряда пептидных ростковых и ангиогенных факторов и другие подходы);
- успешной трансдифференцировкой в заданном направлении (различные субпопуляции нейронов) и поддержанием культур стволовых клеток мезенхимального и эмбрионального происхождения.

Успехи в развитии проблемы нейротрансплантации позволят открыть новую эру в клинической неврологии, связанную с возможностью воздействия на процессы регенерации нервной системы (*репаративная неврология*). Наиболее ожидаемым является прогресс в лечении травм спинного мозга, нейродегенеративных заболеваний, рассеянного склероза и последствий инсульта.

Нейропротекция

Нейроны являются высокоспециализированными постмитотическими клетками, гибель которых приводит к дезинтеграции иерархических структур мозга, утрате соответствующей специализированной функции и развитию, как правило, необратимого неврологического и/или психического дефекта. В условиях весьма ограниченных возможностей регенера-

ции нейронов проблема нейропротекции, т.е. защиты нейронов от повреждающего действия каскада нейрохимических реакций при острых катастрофах (инсульт, травма и др.) и хронических патологических процессах нервной системы, является одной из ключевых в современной неврологии.

В мире исследования в области нейропротекции носят, главным образом, экспериментальный характер и проводятся на стыке ряда фундаментальных нейронаук (нейрохимия, молекулярная биология, нейрофармакология, нейрофизиология и др.), при этом основным объектом исследований являются культуры нейронов и глиальных клеток различных модельных организмов. Важнейшим научным результатом по данной проблеме, полученным на сегодняшний день, можно считать разработку представлений о механизмах апоптоза (программируемой гибели клеток), а также факторах, инициирующих и предотвращающих его развитие *in vitro* и *in vivo*. Разработана концепция эксайтотоксичности как универсального механизма повреждения нейронов при различных патологических состояниях, предложено теоретические обоснование и начато экспериментальное изучение применения ряда новых фармакологических соединений, направленных на торможение и обрыв эксайтотоксических реакций. Получены первые предварительные результаты клинических испытаний ряда новых лекарственных препаратов из группы антагонистов глутаматных рецепторов (рилузол и др.) при острой ишемии мозга и нейродегенеративной патологии, демонстрирующие принципиальную возможность предотвращения гибели нейронов на основе блокирования «эксайтотоксического каскада».

В России работы в области нейропротекции на высоком методическом уровне проводятся в сравнительно небольшом числе научных центров — МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ неврологии РАМН (включая Отдел исследований мозга в качестве преемника НИИ мозга РАМН), Российском государственном медицинском университете, Институте молекулярной генетики РАН, Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН и др. Эти исследования связаны, главным образом, с оценкой отдельных химических соединений в качестве нейропротекторов на различных экспериментальных моделях ишемии и гипоксии нейронов, а также в качестве превентивной терапии у лиц с высоким риском цереброваскулярной катастрофы и генетически детерминированной предрасположенностью к нейродегенеративным состояниям.

Очевидно, что наиболее важные результаты по данной проблеме будут касаться разработки новых классов лекарственных препаратов-нейропротекторов, относящихся, по всей видимости, к таким типам соединений, как:

- селективные антагонисты отдельных субпопуляций рецепторов возбуждающих аминокислот;
- антиоксиданты новых поколений, реализующие на уровне биологических мембран защитный антиоксидантный эффект *in vivo*;
- регуляторные нейропептиды нового поколения

ния (различные тканеспецифичные ростковые факторы);

— ингибиторы каспаз и другие антиапоптотические соединения;

— аналоги эндоканнабиноидов и некоторых других эндогенных лигандов с нейропротективным потенциалом.

Реализация указанных задач позволит совершить качественный прорыв в лечении заболеваний нервной системы, предотвращении тяжелых и необратимых изменений в головном и спинном мозге при ряде патологических состояний, значительно улучшить результаты лечения и профилактики многих острых и хронических повреждений головного и спинного мозга в группах высокого риска.

Фармакогенетика заболеваний нервной системы

Фармакогенетика как совокупность методов, позволяющих устанавливать индивидуальные генетические основы чувствительности к действию лекарственных препаратов, является сравнительно новой и интенсивно развивающейся областью клинической медицины. Есть все основания полагать, что фармакогенетика заболеваний нервной системы станет в предстоящие два десятилетия важнейшей точкой роста в клинической неврологии, чему будет способствовать прогресс в области молекулярной генетики, а также идентификация новых молекулярных мишеней со стороны клеточных и субклеточных структур головного и спинного мозга.

К настоящему времени наиболее существенные результаты по проблеме фармакогенетики в неврологии получены для некоторых антиконвульсантов (оптимизация лечения различных форм эпилепсии), противопаркинсонических средств (взаимосвязь результатов леводопа-терапии с активностью ферментов метаболизма гомоцистеина), антигипертензивных препаратов и др.

В нашей стране определенный опыт в области неврологической фармакогенетики имеют НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, НИИ фармакологии РАМН и некоторые другие центры. Потенциал НИИ неврологии РАМН, имеющего большой опыт тестирования генетических полиморфизмов и анализа генетических ассоциаций, также весьма высок, и институт сможет в ближайшие годы принять активное участие в исследованиях по данной проблеме.

В ближайшие десятилетия можно ожидать разработку индивидуальных «генетических паспортов», включающих идентифицированный набор полиморфных аллелей многих сотен (тысяч) генов риска. Это позволит на основе специальных компьютерных программ прогнозировать ответ конкретного индивидуума на тот или иной препарат, рассчитывать и прогнозировать результаты проводимого лечения и, таким образом, значительно улучшить его исходы, а также на новом уровне осуществлять вторичную профилактику неврологической патологии в популяции.

Разработка новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы

Ключевым фактором успеха в изучении патогенетических и молекулярных механизмов развития заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также в разработке и внедрении новых методов лечения неврологических заболеваний является создание адекватных и воспроизводимых моделей поражения мозга различного типа (ишемического, демиелинизирующего, травматического, дегенеративного и т.д.) на отдельных клетках, клеточных культурах либо у экспериментальных животных. До настоящего времени, несмотря на интенсивные исследования ведущих лабораторий мира, отсутствуют адекватные модели таких широко распространенных органических поражений мозга, как инсульт, паркинсонизм, рассеянный склероз и др. Имеющиеся модели (токсические, деплеционные, деструктивные и т.п.) отражают лишь отдельные стороны патогенеза этих заболеваний и не обеспечивают воспроизведение полного спектра событий, сопровождающих острые и хронические патологические процессы в нейронах и глиальных клетках. Наиболее удачными при ряде заболеваний следует признать трансгенные модели, максимально близко отражающие естественные стадии и механизмы поражения мозга на примере низших животных или клеточных систем. Однако эти модели доступны пока лишь для сравнительно небольшого круга заболеваний, а их адекватность ограничивается межвидовыми различиями и невозможностью полной экстраполяции полученных закономерностей на протеомную систему человека.

В Российской Федерации ведущие позиции в разработке моделей неврологических заболеваний занимает НИИ неврологии РАМН — с учетом произошедшей в 2006 году реорганизации и слияния его с Институтом мозга РАМН. Приоритетные в мировом масштабе результаты, в частности, были получены коллективом этого объединенного центра по проблемам экспериментальной ишемии и гипоксии мозга, индивидуальной чувствительности к стрессу, патологии митохондрий и нарушения энергетических процессов в нейронах, нейротрансмиттерного дисбаланса, старения мозга и др. Высокий уровень исследований в области экспериментальных моделей патологии мозга характеризует также работы НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ экспериментальной медицины РАМН и некоторых других научных центров страны. Можно прогнозировать, что эти учреждения сохранят лидирующую роль в данной области нейронаук на ближайшие годы.

Основные ожидаемые достижения по этому разделу:

— создание трансгенных моделей для большинства менделирующих неврологических заболеваний;

— разработка на основе достижений функциональной геномики принципиально новых подходов к адресному «нокауту» целевых генов в определенной ткани в определенный момент времени («кондиционный нокаут») и получение молеку-

лярных моделей ряда типовых патологических состояний в неврологии – острой и хронической эксайтотоксичности, каналопатий, асинапсии и т.д.;

– разработка новых клеточных и животных моделей инсульта, демиелинизирующих процессов и других состояний на основе манипулирования ключевыми реакциями соответствующих патохимических каскадов.

Разработка и внедрение в практику указанных экспериментальных технологий и получение более «естественных» моделей неврологических заболеваний могут значительно сократить время тестирования новых биологически активных соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов, будут способствовать стремительному прогрессу в развитии нейрофармакологии, а также позволят выявить ранние и доклинические маркеры различных патологических состояний в неврологии. Последний фактор может привести к широкому внедрению принципиально новых профилактических мероприятий среди широких групп населения (превентивная молекулярная медицина).

Создание молекулярных вакцин. Разработка принципиально новых методов лечения нейродегенеративных заболеваний, направленных на аномальный белковый фолдинг

Нарушение естественной конформации и процессинга нейрональных белков, сопровождающееся формированием в клетке растущих цитотоксичных фибриллярных агрегатов с преимущественно β -складчатой структурой, рассматривается в настоящее время как один из универсальных механизмов развития нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, предотвращение или прерывание молекулярного каскада, ведущего к аномальной белковой укладке (фолдингу), является чрезвычайно перспективным направлением в борьбе с нейродегенеративной патологией – от болезней Паркинсона и Альцгеймера до прионных болезней человека и животных.

Одним из самых обещающих подходов, наиболее интенсивно разрабатываемых при болезни Альцгеймера, представляется создание так называемых "молекулярных вакцин" на основе патогенных пептидов – например, β -амилоида-42. Такие пептиды в комплексе со специальными адьювантами (белками теплового шока и др.) способны в эксперименте генерировать мощный иммунный ответ, выработку специфических антител и уменьшение размеров (исчезновение) β -амилоидных включений при патологии альцгеймеровского типа. Очевидно, такой же подход применим и для других форм первичных церебральных амилоидозов.

Большое внимание в мире уделяется в настоящее время изучению возможности активного вмешательства в процесс фибриллогенеза и формирования патологических β -складчатых белковых конформеров в нейронах и глиальных клетках с использованием соединений различных классов

– "взломщиков β -слоев", индукторов молекулярных шаперонов, активаторов ферментов протеасомной системы и др. Предварительные результаты, полученные на различных экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, достаточно обнадеживающие и подтверждают перспективность данного направления исследований. В России эти работы ведутся в Институте биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, НИИ экспериментальной медицины РАМН и некоторых других центрах.

Можно прогнозировать, что ближайшие 15–20 лет станут определяющими для создания и, возможно, первого клинического использования новых универсальных методов лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний на основе вышеуказанных "белковых" принципов и технологий.

Развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и электрогенеза мозга

Нейровизуализация остается важнейшей областью клинической неврологии. В последние годы был достигнут впечатляющий прогресс в прижизненном определении тонких анатомических изменений в веществе мозга, особенностей мозгового кровотока, метаболических сдвигов в различных отделах мозга, чему способствовало внедрение в практику таких специальных методов исследования, как диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ, функциональная МРТ, МР-спектроскопия, МР-трактография, КТ-перфузия и др. В нашей стране ведущими центрами, развивающими в неврологии и нейрохирургии данные технологии, являются НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, НИИ неврологии РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

Можно прогнозировать, что ближайшие годы будут характеризоваться дальнейшим развитием методов прижизненной нейровизуализации. При этом одним из основных и новых направлений будет разработка разнообразных молекулярных маркеров (трейсеров), позволяющих оценивать распределение отдельных молекулярных мишеней в тех или иных субпопуляциях нейронов и глиальных клеток, например, маркеры β -амилоида при патологии альцгеймеровского типа, маркеры отдельных белковых субъединиц рецепторов мозга и т.д.

Результатом практической разработки этих технологий станет качественно новый уровень диагностики заболеваний центральной нервной системы, в том числе на пресимптоматической стадии патологического процесса, повышение ее специфичности и чувствительности наряду с улучшением качества проводимой терапии.

Прогнозы далеко не всегда осуществляются полностью, однако они задают некие ориентиры для тех или иных наук, помогают лучше понять дальнейшие пути развития исследований, способствуют концентрации усилий на наиболее значимых научных направлениях. Если представленные прогнозы смогут в определенной мере осуществить эти функции, авторы посчитают свою задачу выполненной.