

Научная платформа «неврология»

Во всем мире отмечается неуклонный рост числа заболеваний нервной системы, относимых вследствие своей распространенности и последствий к категории социально значимых - сосудистые заболевания мозга, нейродегенеративные заболевания, эпилепсия, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма и инвалидизация вследствие неврологических заболеваний. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, неврологические и психические заболевания по числу больных и финансовым затратам на лечение и реабилитацию в ближайшие 10-15 лет переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистую и онкологическую патологии. Так, согласно ориентировочным оценкам, болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона сегодня в мире страдают, соответственно, около 20 млн. и 6 млн. человек, причем к 2040 г. прогнозируется удвоение этих цифр. Не менее тревожными выглядят показатели заболеваемости инсультом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, которые составили на 2011 г. 56,6 и 308,1 человек на 100 тыс. населения соответственно.

Важнейшими факторами, определяющими высокое социальное бремя заболеваний нервной системы, являются неуклонное старение населения, а также высокие показатели инвалидизации больных с поражением нервной системы. Таким образом, решение комплекса проблем (диагностики, лечения, профилактики, реабилитации), связанных с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, являющихся одним из ключевых социальных приоритетов государства, позволят в целом улучшить показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации населения,

увеличить продолжительность и качество жизни населения, а также снизить общие затраты на здравоохранение.

Целью данной платформы является:

формирование системного подхода в научных исследованиях и разработках в области клинической и экспериментальной неврологии;

раскрытие фундаментальных механизмов развития неврологических заболеваний (молекулярных, генетических), включая деменции, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и другие болезни движений, опухоли мозга, боли, эпилепсии, дизэмбриогенетические заболевания, и разработка методов их профилактики;

разработка инновационных методов диагностики заболеваний нервной системы, особенно деменций и болезни Альцгеймера, нервно-мышечных заболеваний;

разработка инновационных методов лечения заболеваний нервной системы, включая методы нейропротекции, регенеративной, в том числе клеточной, терапии при цереброваскулярных, нейродегенеративных заболеваниях, болезнях движений, травмах ЦНС, методы генной терапии, терапии наследственных заболеваний, опухолей мозга, а также разработка новых методов контроля терапии, особенно фармакотерапии;

разработка методов реабилитации, позволяющих улучшить функциональную независимость и двигательную активность больных с заболеваниями нервной системы.

задачами биомедицинского профиля в преодолении неблагоприятной ситуации в неврологии являются:

разработка методов нейропротекции (в том числе превентивной) при острой ишемии мозга и хронических прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы;

разработка научных основ клеточных технологий, ориентированных на решение проблемы нейротрансплантации;

изучение функциональной геномики и протеомики моногенных и мультифакториальных заболеваний нервной системы, управление экспрессией генов и генная терапия;

решение проблемы адресной доставки лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер с использованием наноструктурных носителей;

создание новых технологий восстановления утраченных функций нервной системы на основе разнообразных интерфейсов: мозг - компьютер, роботизированных устройств;

внедрение принципов фармакогенетики при заболеваниях нервной системы;

разработка новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы (в том числе на трансгенных животных и культурах клеток и тканей);

дальнейшее развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и картирования функций мозга;

разработка новых технологий диагностики и лечения в нейрохирургии.

Разработка методов нейропротекции и других инновационных методов лечения заболеваний нервной системы

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 регенерации нейронов проблема нейропротекции, т.е. защиты нейронов от повреждающего действия каскада нейрохимических реакций при острых катастрофах (инсульт, травма и др.) и хронических патологических процессах в нервной системе, выходит на первый план.

Исследования в области нейропротекции проводятся на стыке ряда фундаментальных нейронаук (нейрохимия, молекулярная биология, нейрофармакология, нейрофизиология и др.), при этом основным объектом исследований являются культуры ткани 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 теоретическое обоснование и начато экспериментальное изучение применения ряда новых фармакологических соединений, направленных на торможение и обрыв эксайтотоксических реакций.

Большое значение в развитии данного направления исследований будет иметь разработка новых классов лекарственных препаратов-нейропротекторов (селективные антагонисты отдельных субпопуляций рецепторов возбуждающих аминокислот, лиганды эндоканнабиноидной системы, антиоксиданты и стабилизаторы дыхательной цепи митохондрий нового поколения, регуляторные нейропептиды и др.). Особое внимание будет уделено поиску и валидации биомаркеров нейродегенеративных и других заболеваний мозга в ранней и латентной стадии болезни, что позволит реализовать на практике стратегию превентивной нейропротекции. Еще одним важным направлением исследований является разработка технологий защиты головного мозга от ишемии при проведении кардиохирургических операций и других оперативных вмешательств с искусственным кровообращением. Предполагается создание принципиально новых мультиэлектродных биоматриц и клеточных тест-систем для оценки защитных эффектов различных химических соединений и высокоэффективного скрининга новых лекарственных препаратов -потенциальных нейропротекторов.

Одним из приоритетов является создание новых методов оценки характера внутрисосудистых тромбов для последующего тромболизиса. Будут разработаны и внедрены новые технологии лизиса, деструкции и удаления внутрисосудистых тромбов при острых и хронических сосудистых поражениях мозга, а также созданы соответствующие алгоритмы в системе ургентной и плановой медицинской помощи. Будет осуществлена разработка инновационных подходов к хирургическому лечению острого инсульта, внутримозговых сосудистых аневризм и мальформаций, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний (в том числе с использованием интрацеребральной навигации, радиохирургии и других современных технологий).

Следующая важнейшая задача в рамках данного блока: разработка методов защиты мозга при критических состояниях; разработка патогенетически обоснованной профилактики и терапии постреанимационных и постгипоксических энцефалопатий.

Реализация данного направления позволит совершить 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 ряда острых и хронических повреждений головного и спинного мозга в группах «высокого риска».

Клеточные технологии и проблема нейротрансплантации

Перспективным направлением восстановления утраченных функций в условиях селективной гибели отдельных групп нейронов является имплантация в соответствующие отделы мозга

биологически активных клеток, обладающих нейротрансмиссивным и трофическим действием. Потенциальные области клинического использования нейротрансплантации включают различные дегенеративные заболевания центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, хорea 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.

Ведущая роль в развитии данного направления исследований будет принадлежать разработке эффективных методов получения культур нейронов из доступных соматических клеток человека (фибробластов и др.) на основе технологии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). Будут разработаны максимально безопасные протоколы репрограммирования соматических клеток на основе безвирусных методов индукции плюрипотентности (применение плазмид, транспозонов, мРНК, рекомбинантных транскрипционных факторов и др.). Совершенствование и постепенное внедрение в практику ИПСК-технологий, преодолевающих этические проблемы клеточной терапии и проблему генетической совместимости вводимого в организм клеточного материала, обеспечат качественно новый уровень в развитии репаративной неврологии, регенерации нервной ткани и нейротрансплантации. Наиболее ожидаемым является прогресс в лечении нейродегенеративных заболеваний, последствий инсульта, рассеянного склероза, травм спинного мозга.

Самостоятельным направлением при разработке технологий ИПСК станет создание банков культур специализированных нейронов, полученных от конкретных пациентов с заболеваниями ЦНС, с целью индивидуального тестирования чувствительности и подбора наиболее эффективных лекарственных препаратов. Этот новый подход к персонализированной неврологии позволит обеспечить по-настоящему адресный характер проводимой терапии заболеваний нервной системы. Важными направлениями исследований будут: разработка новых методов целенаправленной доставки клеточного материала в головной и спинной мозг; изучение нейрон-глиальных отношений и возможностей клеток глии в репаративной неврологии; разработка клеточных вакцин (рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы).

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

Исследования в области молекулярной биологии, функциональной геномики и протеомики являются одной из наиболее «горячих точек» в современной медицине, включая неврологию. В настоящее время идентифицированы гены большинства наследственных болезней нервной системы, исследуются ассоциации полиморфизмных 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, бокового амиотрофического склероза и др.).

Основные направления научных исследований в данной области нейронауки будут включать: идентификацию генных ансамблей, определяющих предрасположенность к наиболее частым мультифакториальным заболеваниям нервной системы человека (болезнь Паркинсона, эпилепсия, цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, мигрень и др.); внедрение в широкую практику рутинных высокоскоростных скрининговых методов ДНК-диагностики и изучения генной экспрессии на основе нанотехнологий (биологические микрочипы); разработку и получение реального опыта использования методов управления экспрессией генов и генной терапии при ряде заболеваний центральной и периферической нервной системы. Разработка технологий генной терапии заболеваний нервной системы будет базироваться на использовании рекомбинантных псевдовиральных нановекторов (аденовирусных, лентивирусных и т.д.), малых интерферирующих РНК, антисенс-олигонуклеотидов и других подходов.

Идентификация молекулярных дефектов при наследственных и спорадических 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, молекулярной терапии и профилактике на основе разработки индивидуального «генетического паспорта».

Адресная доставка лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер

Преодоление «забарьерного» характера структурно-функциональной организации ЦНС при системном введении лекарственных препаратов представляет собой важнейший ресурс повышения эффективности проводимой терапии в неврологии. Проблема адресной доставки биологически активных соединений через гематоэнцефалический барьер будет решаться на основе следующих подходов: а) разработка технологий временного открытия гематоэнцефалического барьера с помощью различных видов физических воздействий (фокусированный ультразвук, электромагнитные воздействия и др.); б) создание новых векторных наносистем и наноконструкций для адресной доставки препаратов и терапевтических генов в конкретные церебральные компартменты (липосомы и другие наночастицы, рекомбинантные псевдовирусные конструкции, рекомбинантные белковые мультидоменные системы и др.); в) создание трехмерных клеточных моделей гематоэнцефалического барьера *in vitro*.

Внедрение в практику разрабатываемых технологий адресной доставки лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер позволит значительно уменьшить применяемые дозы препаратов, снизить их токсичность и число системных побочных эффектов, улучшить исходы лечения и качество жизни пациентов.

Создание новых технологий восстановления утраченных функций нервной системы на основе разнообразных интерфейсов мозг-компьютер, роботизированных устройств

В настоящее время чрезвычайно динамично развиваются технологии нейрореабилитации, основанные на глубоком понимании молекулярных и нейрофизиологических основ пластичности нервной системы и последних достижениях робототехники, нейрокибернетики и виртуальной реальности. Появляются все новые образцы биомеханических устройств, работающие по принципам обратной связи любой сенсорной модальности, что позволяет перевести в практическую плоскость задачу восстановления и/или максимально полной компенсации утраченных сенсомоторных стереотипов и программ. Предложены для практического применения в неврологии первые образцы нейроэкзоскелетов и других киберпротезов.

Данный раздел клинической и фундаментальной неврологии будет включать исследования и разработки по следующим основным направлениям:

а) создание инновационных технологий нейрореабилитации на основе авиакосмических инженерных разработок и достижений космической медицины (антигравитационные технологии, технологии сенсорной имитационной стимуляции, технологии обратной связи с использованием гироскопических, акселерометрических, стабилметрических сенсоров и т.д.);

б) разработка и внедрение новых методов восстановления утраченных функций и интенсификации тренировочной нагрузки на основе принципов роботизированной техники (биомеханические роботизированные ортезы и т.д.) и компьютерных технологий виртуальной реальности;

в) разработка и внедрение технологий нейрореабилитации, основанных на использовании разнообразных интерфейсов мозг-компьютер;

г) оптимизация восстановительных программ и прогнозирование их исходов на основе прижизненного анализа структурно-функционального ремоделирования коры головного мозга после инсульта и других церебральных катастроф (с помощью функциональной МРТ).

Будет качественно улучшена специализированная нейрореабилитационная помощь при поражении ЦНС в перинатальном периоде, детском возрасте и у взрослых больных с последствиями очаговых поражений головного мозга с нарушениями двигательной и высших психических функций, в том числе и речи. Снизится тяжелое социально-экономическое бремя, связанное с последствиями физической, речевой и психической инвалидизации неврологических больных. Получит дальнейшее развитие система подготовки медицинских, психологических и педагогических кадров -нейрореабилитологов.

Фармакогенетика заболеваний нервной системы

Есть все основания полагать, что фармакогенетика заболеваний нервной системы в предстоящие два десятилетия станет важнейшей точкой роста в клинической неврологии, чему будет способствовать прогресс в области молекулярной биологии и 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.

Основным направлением в рамках данной проблемы будет разработка индивидуальных «генетических паспортов», включающих идентифицированный набор полиморфных аллелей многих тысяч генов риска. Это позволит на основе специальных компьютерных программ прогнозировать ответ конкретного индивидуума на той 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 неврологической патологии является создание удобных 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, 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 «каскада» событий, сопровождающих острые и хронические патологические процессы в нейронах и глиальных клетках. Наиболее удачными следует признать некоторые трансгенные модели, максимально близко отражающие естественные стадии и механизмы поражения мозга на примере низших животных или клеточных систем. Однако такие 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.

Основными направлениями исследований в рамках данной проблемы станут: а) создание трансгенных моделей для большинства менделирующих неврологических заболеваний; б) 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 молекулярных моделей ряда типовых патологических состояний в неврологии - острой и хронической эксайтотоксичности, селективной нейродегенерации, каналопатий, асинапсии и т.д.; в) разработка на животных и клеточных культурах новых экспериментальных форм инсульта, демиелинизирующих процессов и других состояний на основе манипулирования ключевыми реакциями соответствующих патохимических каскадов.

Разработка и внедрение в практику указанных экспериментальных технологий и получение новых, более «естественных» моделей неврологических заболеваний позволит значительно сократить время тестирования новых биологически активных соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов, будет способствовать резкому прогрессу нейрофармакологии, а также позволит 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).

Развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и картирования функций 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, воксел-ориентированная морфометрия, позитронно-эмиссионная и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ, ОФЭКТ) и др.

Основные направления в развитии методов прижизненной нейровизуализации: а) разработка разнообразных молекулярных маркеров (трейсеров), позволяющих оценивать распределение отдельных молекулярных мишеней в тех или иных субпопуляциях нейронов и глиальных клеток (маркеры β -амилоида при патологии альцгеймеровского типа, маркеры отдельных белковых субъединиц рецепторов мозга и т.д.); б) разработка технологий прижизненного функционального картирования головного мозга на основе ПЭТ, ОФЭКТ и функциональной МРТ; в) разработка методов и технологий прижизненной нейроанатомии (морфометрический анализ структур головного мозга и корреляция морфометрических и цитоархитектонических исследований); г) широкое внедрение эндоскопии, лазерной биоспектроскопии, различных нейронавигационных систем и других новейших технологий нейровизуализации; д) разработка научно обоснованных подходов к прогнозированию восстановления нарушенных функций после инсульта и других церебральных катастроф на основе применения современных технологий нейровизуализации; е) изучение структурно-функциональных основ динамической межполушарной асимметрии и вариабельности головного мозга.

Результатом практической разработки этих технологий станет качественно новый уровень диагностики заболеваний центральной нервной системы, в том числе на пресимптоматической стадии патологического процесса, повышение специфичности и чувствительности проводимой диагностики, разработка методов прижизненного мониторинга течения болезни, а также расширение существующих представлений о структурно-функциональных основах пластичности головного мозга.

Разработка новых технологий диагностики и лечения в нейрохирургии

Разработка навигационных систем для нейрохирургии на основе компьютерного совмещения данных КТ, МРТ, АГ, ПЭТ, УЗИ, нейрофизиологических и нейрометаболических исследований. Разработка 3D эндоскопа с возможностью совмещения 3D изображений операционного микроскопа и модальности флуоресценции, разработка устройства-ассистента для высокоточного управления операционным микроскопом, а также прецизионного микродетектора-микроманипулятора с использованием методов лазерной биоспектроскопии, оптической флуороскопии, ультразвуковой локации и нейрофизиологического картирования.

Разработка обучающей технологии компьютерного моделирования и планирования нейрохирургических операций, быстрого прототипирования нейроанатомических моделей и имплантов методом лазерной стереолитографии, изучение молекулярно-генетических и биологических механизмов повреждения и восстановления мозга при сосудистых, опухолевых, травматических заболеваниях нервной системы.

Реализация всех указанных исследовательских направлений и внедрение полученных результатов будут иметь значительный социально-экономический эффект, приведя к решающему снижению летальности, смертности и инвалидизации, увеличению продолжительности жизни и ее качества. Это позволит внести существенный вклад в совершенствование системы охраны здоровья населения в Российской Федерации. Будут раскрыты ключевые молекулярные, клеточные, патохимические и нейрофизиологические механизмы пластичности нервной системы в норме и при различных типах патологических процессов, что позволит совершить качественный прорыв в развитии нейронаук, когнитивных исследований и создании прототипов искусственного интеллекта.