

Нейронауки. Их место в современной медицине¹

Марат Енокович Вартанян

Научный центр психического здоровья, Российская академия медицинских наук, Москва, Россия

Neurosciences. Their place in modern medicine

Marat E. Vartanyan

Mental Health Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

В последние годы во многих странах мира отмечается большой интерес к изучению мозга. Как прямое следствие этого следует рассматривать объявление периода с 1990 по 2000 г. десятилетием изучения мозга.

В чем причина столь повышенного интереса к нейронаукам? Прежде всего в огромном теоретическом и практическом значении этой проблемы для понимания природы человека и его здоровья. Другим важным обстоятельством явился тот факт, что крупные теоретические разработки мультидисциплинарных исследований мозга привели к созданию принципиально новых подходов и технологий. Последние поставили нейронауки на качественно новый уровень развития, создав в ряде областей прорыв наших знаний о структуре и функциях мозга.

Одними из таких научных областей являются биотехнология и основанная на ней молекулярная генетика мозга. Поиск генов, контролирующих и регулирующих развитие и метаболизм мозга (нейрогенов), оказался в настоящее время магистральным направлением современной нейрогенетики.

Известно, что геном человека состоит из 3 млрд пар нуклеотидов. Зная протяженность гена, равную 3300 сантиморганид, и средний размер гена человека, составляющий около 1000 пар нуклеотидов, нетрудно вычислить число мРНК мозга — 30 000. Это означает, что в мозге существует и может функционировать около 30 000 дискретных продуктов (пептиды, белки и др.). Эта цифра в 5–6 раз больше, чем число мРНК в любом другом органе человека.

Такой большой размах генетической информации в мозге объясняет появление нервных и психических нарушений в клинической картине большинства наследственных болезней человека.

Традиционные, классические методы разделения и изучения белков и пептидов мозга (двухмерный электрофорез, хроматография и др.) позволяют исследовать около 700–800 различных структур. Применение

же методов молекулярной генетики с использованием соответствующих молекулярных зондов допускает изучение и картирование на хромосомах практически всех первичных структур ДНК и конкретных генов. В связи с этим появляется возможность описания их первичных продуктов и функций.

Параллельно с молекулярным (физическим) картированием генома нормального человека ведутся интенсивные поиски ДНК-фрагментов генов, создающих предрасположенность к различным болезням человека. Таким способом идентифицированы фрагменты, в пределах которых локализованы гены, предрасполагающие ко многим хроническим неинфекционным болезням. Среди них нервно-мышечная дистрофия, хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др.

Более того, при нервно-мышечной дистрофии определена структура (последовательность нуклеотидов) гена, предрасполагающего к развитию этого заболевания, ген картирован в хромосоме X (p21). В результате этого удалось получить первичный продукт этого гена (нейродистрофин) и подойти к пониманию патогенеза болезни. Ген, связанный с хореей Гентингтона, картирован в хромосоме 4 (p16). Поучительными являются попытки локализовать гены семейных форм болезни Альцгеймера. Первоначально, как известно, был локализован фрагмент на 21-й хромосоме в участке 21q21, что согласовывалось с повышенной ассоциацией частоты случаев болезни Альцгеймера и случаев болезни Дауна в семьях этих больных. Затем было показано, что этот ген контролирует содержание в мозговых бляшках предшественника амилоида, что характерно не только для лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, но и вообще для пожилых людей. Правда, следует сразу оговориться и отметить, что в самое последнее время появились сообщения об обнаружении мутации в пределах этого гена, что может отличать амилоид мозга при нормальном старении от амилоида при болезни Альцгеймера. Дальнейшие поиски генетической природы этого заболевания привели к обнаружению сцепленного с ним другого гена, локализованного в 19-й хромосоме (участок q13). Кроме того, в самое

¹ Вартанян М.Е. Нейронауки. Их место в современной медицине. Вестник РАМН. Июль–август. 1993;(7):3–6.

последнее время обнаружен третий ген (14-я хромосома, участок 14q24), сцепленный с болезнью Альцгеймера семейного типа. Таким образом, возникает весьма сложная картина генетической структуры наследственной предрасположенности к болезни Альцгеймера. Дальнейшие исследования должны помочь разобраться в этом. Вопрос состоит в том, идет ли речь о высокой степени гетерогенности болезни, диагностируемой клиницистами как единое заболевание, или обнаружение нескольких генетических локусов, сцепленных с болезнью, свидетельствует о более сложных модусах ее наследования. Эти и многие другие примеры подтверждают большую перспективность методов молекулярной генетики в расшифровке наследственной природы большой группы хронических неинфекционных болезней. Кроме теоретического значения, эти исследования имеют большое будущее в практическом здравоохранении, ибо создают основу для доклинической диагностики заболеваний. Доклиническая диагностика, проводимая с помощью молекулярных зондов ДНК, позволяет создать научно обоснованную методологию первичной профилактики ряда заболеваний. Имеется в виду возможность диагностики на ранних этапах онтогенеза предрасположенности к болезням, возникающим во второй половине жизни (хорея Гентингтона и др.).

Другая область прорыва наших знаний в нейронауках связана с методами нейроинтраскопии, основанными на принципе распознавания образов. Среди этих методов наиболее широко используются: компьютерная томография (КТ); метод магнитного резонанса (МР); однофотонная эмиссионная томография (ОЭТ); позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Весь этот комплекс методов позволяет проводить неинвазивное изучение структуры и функций мозга.

Обычная КТ и метод МР делают возможным изучение относительно тонких морфологических изменений структур мозга (их увеличение или уменьшение), его органические изменения (новообразования и др.). Например, при старческих деменциях и болезни Альцгеймера удается четко продемонстрировать изменения вентрикулоцеребрального коэффициента, отражающего соотношение тканей мозга и желудочковой жидкости. Разрабатывается ряд других характеристик, отражающих состояние тканей мозга.

Дополнительные возможности открываются при использовании для изучения мозга методов ОЭТ, позволяющей, в частности, оценить локальный мозговой кровоток. При ряде нервных и психических заболеваний, связанных с нарушением функции сосудов нервной системы, этот метод создает возможность оценки ее кровоснабжения. Еще больший потенциал для развития нейронаук содержит в себе метод ПЭТ. Его преимущество по сравнению с предыдущими состоит в том, что с его помощью можно исследовать особенности метаболизма мозговой ткани. Используя меченые лиганды (в том числе физиологически активные субстанции), с помощью этого метода можно изучить их

метаболизм в мозге и взаимодействие с соответствующими нейрональными рецепторами. Другими словами, ПЭТ позволяет визуализировать количество и функции различных рецепторов мозга. С помощью ПЭТ впервые на целостном мозге человека при жизни получены данные о том, что синтез белка, измеряемый по включению меченых аминокислот, возрастает при медленном сне, а в периоды быстрого сна топография тех же процессов в мозге существенно отличается. Интересные различия между разными структурами мозга выявлены при изучении утилизации глюкозы при различных функциональных состояниях ЦНС. Так, резкое усиление метаболизма глюкозы наблюдается в теменно-височных областях мозга при тревожных (анксиозных) расстройствах, страхе и др. Эти находки открывают чрезвычайно широкие перспективы в прижизненном изучении нейробиологических механизмов нервной деятельности в норме и при патологии. На этом пути возникают реальные возможности исследования патогенеза нервных и психических болезней.

В частности, большое практическое значение будет иметь изучение взаимодействия различных психотропных лекарственных средств (лигандов) с соответствующими нейрональными рецепторами, что существенно стимулирует поиск и создание новых лечебных препаратов. Однако этим не ограничивается практическое значение упомянутых выше методов нейроинтраскопии. Последние, существенно повышая разрешающую способность диагностических методов, значительно расширяют возможности клиницистов в объективизации их диагностических подходов.

Обогащаясь новыми теоретическими концепциями и принципиально новыми технологиями, нейронауки в свою очередь начинают оказывать все большее влияние на развитие других областей биомедицинской науки и здравоохранения.

В связи с этим нельзя не упомянуть о роли нейрорепсихофармакологии в развитии принципов лекарственной терапии в общей медицине.

Хорошо известно, что в последние годы психотропные лекарственные препараты чрезвычайно широко используются населением. По частоте употребления психотропные вещества занимают второе место после антибиотиков. Представляет интерес тот факт, что около 25% всех рецептов, выписываемых в мире, приходится на психотропные средства. Следует отметить, что 75% этих рецептов выписывается не неврологами и психиатрами, а врачами общей практики. Возникает вопрос, почему психотропные вещества оказываются эффективными при лечении соматических болезней.

Успехи нейронаук в определенной степени могут объяснить природу этого феномена. Известно, что 10–15 лет назад на поверхности нейронов мозга человека были обнаружены участки их связывания с различными психотропными соединениями, так называемые лекарственные рецепторы. Было продемонстрировано, что параллельно с классическими, давно известными нейротрансмиттерными рецепторами эти

места связывания участвуют в формировании лекарственного «сигнала», адресованного мозгу.

В последние годы выяснилось, что подобные лекарственные рецепторы обнаруживаются на клетках (в том числе и нервных) периферических соматических органов, таких как сердце, желудочно-кишечный тракт, легкие, почки и др. Обнаруженные сходства и различия «центральных» и «периферических» лекарственных рецепторов являются важным фактором терапевтических эффектов при соматических болезнях. Например, показано, что один из классов антидепрессантов (трициклические соединения — амитриптилин) достаточно эффективно применяется клиницистами при лечении ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка, диабетической нейропатии, энурезе у детей, паркинсонизме и др.

Число лекарственных веществ различных классов, к которым в организме человека обнаруживаются рецепторы, все больше увеличивается в последние годы. Многие из этих рецепторов хорошо описаны химически и фармакологически, например, бензодиазепиновые, имипраминные, галоперидоловые, фенилциклидиновые, нимодепиновые, аминазиновые и др. Более того, для некоторых из них (бензодиазепиновые, BZ1 и BZ2). Чрезвычайно заманчивой выглядит идея оценить клинические особенности действия психотропных веществ в зависимости от степени их аффинитета к соответствующим субклассам этих рецепторов.

Оценивая весь комплекс рецепторно-лигандных взаимоотношений психотропных средств, закономерно поставить вопрос о природе и эволюционном происхождении лекарственных рецепторов в мозге и других соматических органах человека. Понятно, что в историческом и эволюционном аспектах природа не могла предугадать возможность появления в середине XX в. нового класса психотропных соединений и создать соответствующие участки на поверхности клеток, способные специфически связывать различные лекарственные соединения. Более очевидной представляется гипотеза о том, что среди тысяч химических веществ фармакологи отобрали клинически наиболее эффективные на основе тропизма этих соединений к существующим в организме рецепторам. Такая гипотеза требует ответа на другой вопрос: какую физиологическую роль играют эти рецепторы в организме здорового и больного человека независимо от вводимых лекарств. Попытки ответить на этот вопрос привели к созданию в нейронауках нового направления исследований — поиска эндогенных, физиологически активных веществ, в том числе психотропного действия. Предполагается, что подобные вещества должны принимать участие в механизмах регуляции мозговых функций и поведения человека в норме и при патологии.

Подобная логика делает понятным столь широкое представительство лекарственных рецепторов не только в ЦНС, но и в других органах. Основываясь на этом

принципе, в настоящее время экспериментальная и клиническая фармакология вступает на качественно новый путь своего развития в создании новых лекарственных препаратов.

Говоря о роли нейронаук в развитии современной медицины, можно продолжить аналогии между нервной системой и другими системами организма, в частности иммунной.

В последние годы было экспериментально подтверждено существенное сходство между структурами и функциями нервной и иммунной систем. Дело не только в сходстве принципов, по которым функционируют обе системы (распознавание образов, хранение информации, извлечение ее из памяти и др.), но и в общности ряда лигандов и рецепторов. В частности, на иммунокомпетентных клетках установлено существование рецепторов к регуляторным пептидам (субстанция P, энкефалины, эндорфины, пролактин, АКДТ, соматостатин, ВИП и др.) и нейротрансмиттерам (норадреналин, ацетилхолин, дофамин, серотонин, гистамин и др.). В иммунокомпетентных клетках многократно продемонстрирован синтез нейропептидов: энкефалинов, эндорфинов, АКТГ, пролактина, вазопрессина, окситоцина и ряда других. С другой стороны, в клетках нейроэндокринной системы показана возможность синтеза лимфокинов и монокинов — интерлейкинов, тимозинов, интерферонов. Следовательно, нарушения в упомянутых системах мозга могут вызвать соответствующие сдвиги в иммунной системе и ее элементах. Другими словами, приведенные выше факты о сходстве двух систем могут являться основой взаимодействия нервной и иммунной систем и обеспечить нейрогенную регуляцию функций иммунитета и их нарушений. На основе этих исследований в последние годы интенсивно развивается новое направление в современной иммунологии — психонейроиммунология. В свою очередь большой размах этих исследований продемонстрировал возможность влияния иммунных процессов на функции ЦНС. Эти процессы, обозначаемые как нейроиммунотропикация, в настоящее время привлекаются для объяснения многих клинических феноменов и возвращают нас к идеям нервизма в медицине, сформулированным классиками отечественной физиологии И.М. Сеченовым и И.П. Павловым.

Факты, приведенные в настоящей статье и описанные в литературе, свидетельствуют о большом вкладе нейронаук в развитие теоретических представлений в области медико-биологических концепций современной медицины.

Однако значение нейронаук не ограничивается их большим теоретическим вкладом в развитие медицины. Дальнейшие успехи нейронаук приведут к решению многих практических проблем современного здравоохранения и прежде всего вопросов этиологии и патогенеза болезней человека. Особенно это касается нервных и психических заболеваний. Широкая распространенность, хроническая инвалидизация и большая социально-экономическая значимость ставят эти

болезни в ряд наиболее важных проблем здравоохранения. В стране в настоящее время имеется около 4 млн хронических инвалидов по этим заболеваниям. Стоимость лечения и ухода за ними (включая прямые и не прямые расходы) составляет 35 млрд руб. (в ценах 1991 г.).

Распространенность основных нервно-психических болезней и расстройств (умственная отсталость, шизофрения, пограничные состояния, сосудистые нарушения, включая начальные формы, инсульты, черепно-мозговая травма, нейроинфекции и др.) в стране составляет около 26 млн человек. По данным конгресса США, всеми заболеваниями, так или иначе связанными с патологией мозга, в Америке страдает около 50 млн человек.

Решение этих сложнейших проблем здравоохранения требует огромных усилий не только национальных,

но и крупных международных коллективов нейробиологов и клиницистов. Назрела необходимость создания крупной государственной программы по нейронаукам. Общее собрание Российской академии медицинских наук на своей сессии приняло решение о создании такой программы. Ее структура состоит из 6 основных блоков: 1) развитие и инволюция мозга; 2) важнейшие болезни мозга; 3) адаптация, компенсаторно-восстановительные процессы; 4) распространенность и структура нервных и психических заболеваний; 5) фармакология болезней мозга; 6) нейробиология; проблемы физиологии и общей патологии нервной системы.

Выполнение этой программы обеспечит значительный прогресс нейронаук в нашей стране и явится достойным вкладом в международные усилия по развитию исследований в рамках объявленного в мире «Десятилетия изучения мозга» (1990–2000-е гг.).