



ВОЗРАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ МОЗГА И НОВЕЙШИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ: НА ПУТИ К МЕДИЦИНЕ БУДУЩЕГО

С.Н. ИЛЛАРИОШКИН, Н.Ю. АБРАМЫЧЕВА, Е.Ю. ФЕДОТОВА, С.А. КЛЮШНИКОВ
ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»



С.Н. Иллариошкин



Н.Ю. Абрамычева



Е.Ю. Федотова



С.А. Ключников

ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ВЫЗОВЫ, СОЦИАЛЬНЫЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СРЕЗ

Ведущей демографической тенденцией в большинстве развитых стран мира является неуклонное повышение доли лиц пожилого и старческого возраста. Каждый день около 200 тысяч человек на планете преодолевают 60-летний рубеж. Если в 1950 году лишь 8% мирового населения было в возрасте старше 60 лет, то в 2000 году эта цифра составила 10% (в Российской Федерации – 18,5%), а к 2050 году она, согласно прогнозам ООН, достигнет 21% (в Российской Федерации – 37,2%) [1, 2, 46]. Ежегодно пожилое население мира увеличивается на 2%, что существенно опережает темпы роста населения вообще. Предполагается, что такая динамика сохранится, по крайней мере, в течение следующих 25 лет, а темпы ежегодного прироста пожилого населения, достигнут 2,8% в 2025–2030 годах [46].

Общество, затронутое процессом старения, подвергается изменениям не только демографического, но и экономического, социального, психологического и, конечно же, медицинского характера [37]. С одной стороны, значительно возрастает нагрузка на экономически активную часть населения, а с другой – рост доли пожилых и старых людей в составе населения обуславливает необходимость изучения их нужд, потребностей, биологических и социальных возможностей. Демографическое постарение становится государственной проблемой, требующей соответствующего решения уже в настоящее время и широкой подготовки на ближайшие годы, в том числе с учетом медицинских вопросов и дополнительных расходов на социальную помощь и здравоохранение.

Пожилым возрастом закономерно ассоциирован с большим числом заболеваний и патологических состояний, имеющих прямое отношение к старению как общебиологическому процессу. В первую очередь они затрагивают нервную систему, которая определяет когнитивные и регуляторные функции, адаптацию к ус-

ловиям существования, основы социального функционирования. Возрастная патология – это дегенеративно-атрофические процессы головного мозга (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция и др.), ишемические и геморрагические инсульты различного генеза, хронические прогрессирующие сосудистые заболевания мозга (включая сосудистую деменцию), патология органов чувств (нейросенсорная тугоухость, дегенерация сетчатки), метаболический синдром, определенный спектр онкологических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС).

Когда речь заходит о возрастной патологии мозга, в качестве главной проблемы человечество рассматривает сегодня нейродегенеративные заболевания – болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию и др. Они характеризуются селективной гибелью определенных групп нейронов и атрофией соответствующих отделов центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Все эти заболевания сопровождаются тяжелой физической и психической инвалидизацией, социальной дезадаптацией пациентов. Коварство данной патологии в том, что нейродегенеративный процесс начинается за многие годы и даже десятилетия до манифестации явной клинической картины заболевания. Те или иные симптомы (например,

снижение памяти или замедление движений) начинают беспокоить человека только тогда, когда погибло уже 70% нейронов в соответствующем участке мозга – а до этого времени наш мозг всеми силами «сопротивляется» болезни и включает целый ряд компенсаторно-защитных механизмов, препятствующих до поры до времени проявлению нарастающей нейродегенерации. В связи с этим становится понятным, что еще в дебюте клинической стадии болезни (т. е. при «минимальной», казалось бы, симптоматике) имеет место уже весьма тяжелое поражение мозга, когда любые нейропротективные мероприятия по определению не могут быть успешными. Таким образом, борьба сегодня идет за разработку способов диагностики нейродегенеративного процесса на латентной (пресимптоматической) стадии – чем раньше мы сумеем распознать признаки надвигающейся «катастрофы», тем эффективнее сможет предотвратить ее или отсрочить наступление клинической стадии.

Поставленная проблема носит глобальный характер. Согласно ориентировочным оценкам, болезнями Альцгеймера и Паркинсона сегодня в мире страдают, соответственно, около 25 млн и 6 млн человек, причем к 2030-му году прогнозируется увеличение этих цифр вдвое, а к 2050-му – четверо [16, 31]. По данным

международной Альцгеймеровской ассоциации (ADI), в 2014 году мире насчитывалось 44,5 млн пациентов с деменцией, причем большая часть этих случаев (от 60 до 80%) связана с болезнью Альцгеймера [45]. У лиц старше 60 лет распространенность болезни Альцгеймера составляет около 2–3% и неуклонно повышается в самых пожилых возрастных группах, достигая почти 50% у лиц старше 85 лет. По прогнозу экспертов ADI, к 2030 году число больных с деменцией может увеличиться до 75,5 млн, а к 2050 году превысит 135 млн человек [25]. В нашей стране, согласно ориентировочной оценке, общее число пациентов с деменцией составляет 1 240 000 человек, по прогнозу оно увеличится к 2020 году до 1 354 000 человек – это 1% (!) от общей численности населения России [1].

Прямые и косвенные расходы, связанные с уходом и помощью пациентам с болезнями Альцгеймера и Паркинсона, достигают в США 100 млрд долларов ежегодно [21, 44]. Более того, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, неврологические и психические болезни, особенно развивающиеся во второй половине жизни, по числу больных и финансовым затратам на лечение и реабилитацию в ближайшие 10–15 лет переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистую и онкологическую патологию.

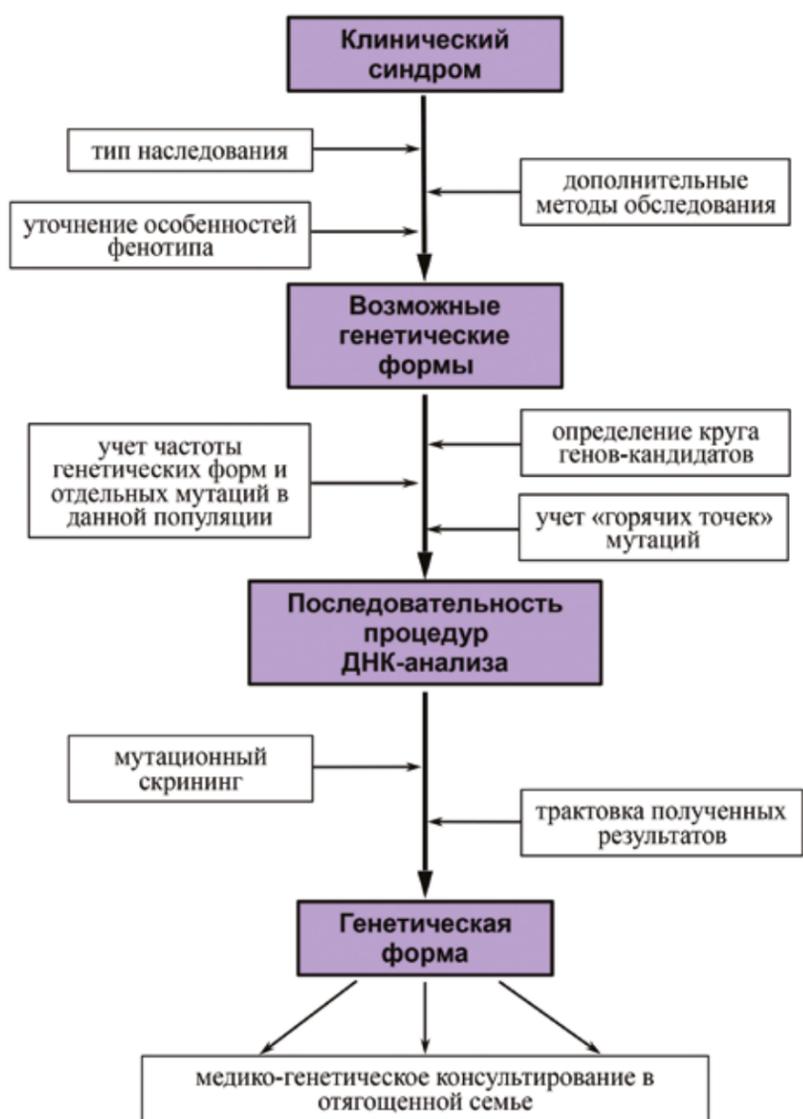
В связи с этим не вызывает сомнений, что решение комплекса проблем, связанных с заболеваниями нервной системы у пожилых лиц, а также с фундаментальными основами деятельности «зрелого» мозга, может быть признано важнейшим приоритетом государства [13]. Не случайно в США и Евросоюзе в 2013 году был дан старт беспрецедентным десятилетним программам по изучению мозга – BRAIN Initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) и Human Brain Project – с ежегодным объемом финансирования в сотни миллионов долларов США. Аналогичные программы приняты в Китае (Brainnetome), Швейцарии (Blue Brain) и ряде других технологически развитых стран. Фонд Кавли учредил специальную премию (свое-

Таблица 1. Генетическая гетерогенность нейродегенеративных заболеваний

Заболевания	Число генов
Наследственные спастические параличи	76
Наследственные невропатии	52
Аутосомно-доминантные атаксии	43
Аутосомно-рецессивные атаксии	>40
Первичные дистонии	23
Болезнь Паркинсона	20
Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге	6
Формы первичной хорей	6

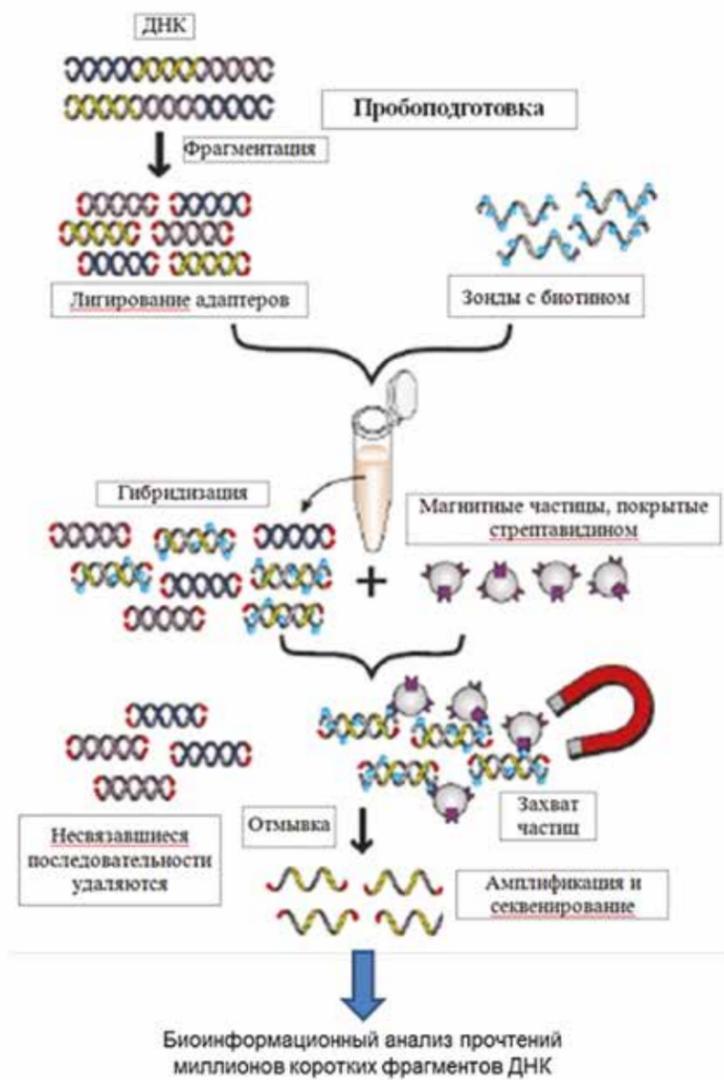
Источник: составлено авторами.

ГЛАВНАЯ ТЕМА



Источник: составлено авторами.

Рис. 1. Общий алгоритм ДНК-диагностики



Источник: составлено авторами.

Рис. 2. Принцип NGS (показана одна из возможных разновидностей метода)

образную альтернативу Нобелевской премии), которая вручается за достижения в астрофизике, нанонауках и науках о мозге – предполагается, что именно в этих областях произойдут наиболее крупные открытия новейшего времени. Характерен комментарий основателя фонда, норвежского филантропа Фреда Кавли, сделанный в 2007 году: «Я решил поддержать три области науки: одна занимается самым большим, другая – самым маленьким, третья – самым сложным». В нашей стране в 2015 году нейротехнологии («Нейронет») утверждены президентом России в качестве одного из ключевых разделов Национальной технологической инициативы, а изучение мозга вошло в число приоритетных научных задач, утвержденных постановлением Правительства РФ.

Таким образом, в рамках изучения мозга одним из наиболее серьезных вызовов, стоящих сегодня перед обществом, безоговорочно признается предотвращение «преждевременного изнашивания» мозга, преодоление последствий возрастной дисфункции и повышение адаптационно-пластических свойств нервной системы пожилого и старческого возраста.

В статье рассматриваются основные проблемы и новейшие технологические достижения, связанные с молекулярной генетикой возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний человека.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ПОИСК МУТАЦИЙ ПРИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

На примере возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний наиболее рельефно могут быть представлены и реализованы на практике сегодняшние возможности превен-

тивной молекулярной медицины. Центральное место в ней занимает генетическое тестирование и определение конкретных повреждений в том или ином гене, ведущих к нарушению функционирования мозга.

Число генов, связанных с развитием заболеваний нервной системы, составляет около 3000. На практике в неврологии мы сегодня имеем дело приблизительно с 1000–1200 генами, причем более трети из них относятся к нейродегенеративным заболеваниям. Сложности в систематизации и молекулярной диагностике нейродегенеративных заболеваний обусловлены их выраженной генетической гетерогенностью [39, 27]. Наиболее яркие примеры такой гетерогенности представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что (по состоянию на начало 2016 года) известны уже 76 генов наследственных спастических параличей, 43 гена аутосомно-доминантных спинocerebellарных атаксий, более 40 генов аутосомно-рецессивных атаксий, 20 генов болезни Паркинсона и т. д. [4, 24, 32]. Очевидно, что разобраться в этом кажущемся «хаосе» генов и упорядочить его можно только с помощью новых высокоинформативных молекулярно-генетических методов.

При наличии столь внушительного разнообразия заболеваний нервной системы молекулярно-генетическая диагностика уже не может, как это было ранее, базироваться на простом последовательном скрининге доступных для анализа генов – в этом случае поиск мутаций может оказаться слишком длительным и необоснованно дорогостоящим процессом. Так, нашей группой был проведен систематический поиск генетических основ наиболее частых нейродегенеративных заболеваний в российской популяции (паркинсонизм, первичная дистония, спинocerebellарные

атаксии и др.), однако эти исследования заняли около 20 лет и оставили более 40% моногенных синдромов без точного молекулярного диагноза [5, 6, 9, 28, 29, 30].

Поэтому в настоящее время принципиальным является создание специальных диагностических алгоритмов, позволяющих значительно сузить (ограничить) рамки поиска молекулярного дефекта, обуславливающего развитие болезни у конкретного пациента, и сделать такой поиск разумным с точки зрения трудозатрат и экономической целесообразности. Для того, чтобы реализовать на практике такие алгоритмы и направить мутационный скрининг в более «организованное» русло, чрезвычайно важным является тесное сотрудничество клинициста-невролога и врача лаборатории, осуществляющего мутационный скрининг (рис. 1).

Созданные в результате обобщения многолетнего опыта алгоритмы ДНК-диагностики в последнее время подвергаются определенному пересмотру в связи со все более широким внедрением в практику новейших высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий. Становится возможным получение быстрой информации о большом числе нуклеотидных вариантов в десятках, сотнях и даже тысячах генов, что создает новую реальность в клинической медицине и ведет к радикальному переделу существующего рынка молекулярной диагностики.

ОБЗОР НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Благодаря недавним успехам биоинформатики были разработаны специальные компьютерные программы и интернет-ресурсы для анализа огромных массивов геномных, транскриптомных, протеомных данных (молекулярное аннотиро-

вание), параллельно исследовались этические, правовые и социальные аспекты, связанные с использованием результатов расшифровки человеческого генома. На этом фоне в последнее десятилетие был сделан серьезный «прорыв» в развитии методов детекции мутаций, связанный с появлением так называемых мультиплексных молекулярно-генетических методов на основе различных технологий.

В числе наиболее удобных мультиплексных методов, позволяющих быстро исследовать целый набор мутаций в различных генах, можно назвать полимеразную цепную реакцию в реальном времени, мультиплексную лигазную реакцию с амплификацией (MLPA), использование микрочипов и др. Их появление привело к значительному ускорению и упрощению ДНК-диагностики, но при этом спектр выявляемых повреждений оставался ограниченным и заранее определенным. Следующий, качественно новый этап в молекулярной идентификации нейродегенеративных заболеваний – внедрение технологий секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) [22, 35, 36, 47]. Синонимы NGS – высокопроизводительное секвенирование и широкоформатное параллельное секвенирование. В противоположность классическому Сэнгеровскому секвенированию первого поколения, которое требует многих недель (иногда месяцев, в зависимости от размеров и структуры гена) и значительных затрат для установления больших нуклеотидных последовательностей, производительность NGS является беспрецедентной и измеряется миллиардами нуклеотидов. В результате за один рабочий цикл может быть обеспечено 20–30-кратное покрытие всего человеческого генома. Ничего подобного ранее наука не знала.



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Таблица 2. Сравнительная характеристика современных подходов к секвенированию ДНК

Параметры	Стандартное секвенирование	Панельное секвенирование	Полноэкзомное секвенирование	Полногеномное секвенирование
Область (и) интереса	Один ген	От 15–20 до ~350 генов	~22000 генов	Весь геном
Покрытие генов	Полное покрытие	Глубокое покрытие генов, кодирующих белки	Вариабельное покрытие генов, кодирующих белки	Относительно равномерное покрытие всего генома
Оборудование (цена, доступность)	Относительно небольшая цена, доступность для большинства лабораторий	Умеренная цена, доступность для крупных лабораторий	Умеренная цена, специальные требования к инфраструктуре	Высокая цена, специальные требования к инфраструктуре
Генетические варианты неясной значимости	Возможны	Вариабельное выявление (в зависимости от числа генов в панели)	Частые, преимущественно кодирующие	Частые, кодирующие и некодирующие
Случайно выявляемые патогенные нуклеотидные варианты в «посторонних» генах («находки»)	Нет	Вариабельное выявление (в зависимости от числа генов в панели)	Возможны (часто)	Возможны (часто)
Длительность исследования (от начала до выдачи результатов пациенту)	2–4 недели	6–8 недель	9–12 недель	>12 недель
Стоимость исследования	300–1000 долларов США	150–500 долларов США (в зависимости от числа генов в панели)	1500–2000 долларов США	3000–5000 долларов США
Показания	Четкая связь клинического синдрома с конкретным геном, особые типы мутаций по типу структурных перестроек	Генетическая гетерогенность	Генетическая гетерогенность, клиническая гетерогенность, атипичные проявления, редкость синдрома	Те же, что и для полногеномного анализа, а также оценка некодирующих вариантов и структурных перестроек

Источник: составлено авторами.

Технология NGS (рис. 2) основана на создании библиотек фрагментов ДНК и одновременном параллельном прочтении нескольких миллионов таких коротких фрагментов, с последующим биоинформационным анализом. Ее основные этапы (Д.В. Ребриков и др., 2014):

- 1) фрагментация ДНК с получением относительно коротких фрагментов;
- 2) присоединение синтетических олигонуклеотидных адапторов по краям фрагментов;
- 3) амплификация каждого фрагмента ДНК в отдельном «микрореакторе» с микрочастицей и/или непосредственно на поверхности предметного стекла;
- 4) определение последовательности фрагментов ДНК;
- 5) биоинформационный анализ и картирование коротких прочтений на референсную геномную последовательность.

РЫНОЧНЫЙ АСПЕКТ ТЕХНОЛОГИЙ

На сегодняшний день на рынке представлен ряд разновидностей приборов (платформ) для проведения NGS, которые основаны на разных физико-химических принципах. Каждая секвенирующая NGS-платформа характеризуется присущим ей процентом ошибок, так что важной задачей является дифференцирование истинных нуклеотидных вариантов с секвенирующими артефактами [47]. Для подтверждения наличия специфического нуклеотидного варианта результат NGS должен дополняться вторым методом (как правило, стандартным Сэнгерским капиллярным секвенированием).

Известны три основных стратегии применения технологии NGS на практике [43]:

- панельное секвенирование;
- полноэкзомное секвенирование;
- полногеномное секвенирование.

Панельное секвенирование – это NGS-анализ генов, собранных в мультигенные панели. Например, создаются панели для одновременного скрининга всех генов паркинсонизма, эпилепсии, деменций и других групп нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, панельное секвенирование является целенаправленной, адресной разновидностью NGS и представляет собой пример таргетного генетического анализа [20]. Панели для NGS-анализа могут включать от 15–20 до нескольких сотен генов. В последние годы количество коммерчески доступных NGS-панелей в неврологии значительно выросло, что позволило существенно упростить диагностические алгоритмы по сравнению с традиционным исследованием отдельных отобранных генов-кандидатов.

У панельного секвенирования есть ряд преимуществ по сравнению с другими подходами NGS. Глубина покрытия (то есть число раз, которые каждый нуклеотид будет прочитан в процессе секвенирования) для генов, входящих в панель, больше аналогичного показателя при полногеномном и полноэкзомном анализе. Поэтому риск «пропуска» мутаций при панельном секвенировании ниже, а общая диагностическая чувствительность – выше [38, 43]. Поскольку любая панель сфокусирована на конкретном клиническом показании, случайные результаты при таком подходе маловероятны. К тому же стоимость панельного секвенирования уже сегодня вполне сопоставима с рядом стандартных высокотехнологичных неврологических обследований. Очевидный недостаток панельного NGS-секвенирования – ограничение возможностей диагностики только набором исследуемых генов и вариабельность этого набора от лаборатории к лаборатории, в зависимости от применяемой панели. NGS-панели, как правило, быстро выходят из употребления по мере открытия новых генов или новых клинических синдромов в рамках исследуемых заболеваний.

Полноэкзомное секвенирование представляет собой определение нуклеотидного состава всех экзонов – кодирующих областей ДНК. Генные последовательности, кодирующие синтез белков, составляют всего лишь ~1% человеческого генома, но при этом содержат около 85% всех мутаций, вызывающих менделирующие заболевания [4]. Поэтому полноэкзомное исследование весьма привлекательно с клинических позиций: метод не ограничен каким-либо мультигенным набором и способен обеспечить информативное секвенирование кодирующей части большинства из 22000 известных генов человека. В целом диагностический успех полноэкзомного анализа в выявлении мутаций у пациентов с генетическими заболеваниями составляет от 22 до 31% [23, 33, 48].

Полноэкзомное секвенирование является центральным на сегодня инструментом для высокопроизводительного мутационного скрининга генов редких заболеваний. О его роли в современной медицинской генетике свидетельствует все шире используемый термин «клиническое полноэкзомное секвенирование», подчеркивающий прикладную диагностическую направленность метода. Недостатки полноэкзомного анализа – достаточно высокая стоимость (около 1500–2000 долларов для одного образца и 4000–5000 долларов для трио) и более низкая чувствительность по сравнению с панельным секвенированием [20]. При проведении полноэкзомного анализа

велика вероятность выявления случайных генетических вариантов («находок»), которые потенциально могут быть значимы для самых разных заболеваний, но их трактовка обычно бывает чрезвычайно затруднена.

Полногеномное секвенирование является наиболее затратным и предполагает определение всех нуклеотидных последовательностей в кодирующих и некодирующих областях. Его очевидное преимущество заключается в возможности обнаружения мутаций в любых регуляторных и вспомогательных участках гена, которые обычно выпадают из поля зрения специалистов, занимающихся практической ДНК-диагностикой. Полногеномный анализ по сравнению с полноэкзомным обеспечивает более равномерное покрытие, поэтому некоторые мутации, отсутствующие в экзомных данных, могут быть выявлены при полногеномном скрининге [43]. Очевидные недостатки полногеномного анализа – чрезвычайная сложность биоинформационной составляющей, большой выход случайных потенциально значимых мутаций, не связанных с проводимым диагностическим поиском, а также высокая стоимость (как минимум, до 3000–5000 долларов на геном). При этом следует отметить, что существенное удешевление метода прогнозируется уже в ближайшие 3 года.

Интересно, что использование полногеномного и полноэкзомного анализа может приводить к постановке двух и более молекулярных диагнозов у одного и того же пациента, особенно в сложных случаях. Так, согласно некоторым оценкам, по итогам NGS двойной диагноз может быть выставлен примерно у 7% обследуемых пациентов с неясной и/или редкой клинической картиной [23].

Сравнительная характеристика трех подходов к высокопроизводительному секвенированию в сопоставлении традиционным секвенированием отдельных генов представлена в таблице 2. Очевидно, что адекватное, взвешенное понимание всех плюсов и минусов различных NGS-технологий должно помочь выбору правильной диагностической стратегии. На практике современные методики высокопроизводительного мутационного скрининга должны комбинироваться с целью получения максимально информативного результата в короткие сроки и пределах разумной стоимости исследования.

Рынок полногеномного секвенирования является наиболее быстро развивающимся сегментом рынка генетических исследований в мире и имеет темпы роста, по разным данным, от 23,1% до 71,6% в год [14, 34]. В денежном выражении объем рынка в 2014 году составлял

2,5 млрд. долларов США, а в 2020 году будет составлять 8,7 млрд. долларов США [34]. В 2014 году доминирующим игроком на рынке полногеномного секвенирования признана компания «Illumina» (74% рынка полногеномных исследований), несмотря на конкуренцию не менее 100 других компаний, среди которых такие «гиганты» как Roche, Thermo Fisher Scientific, Siemens, QIAGEN и др. С сожалением необходимо констатировать, что среди этого списка пока нет отечественных компаний. Между тем, в основе наиболее используемых в настоящее время западных технологий полногеномного секвенирования лежит серия российских и международных патентов отечественных ученых [11, 12, 17, 18, 19].

ТЕХНОЛОГИИ В РОССИИ

Тем не менее, в настоящее время в России активно ведется разработка и коммерциализация технологий персонализированной медицины, базирующихся на зарубежных платформах, таких как MiSeq, NextSeq и др. (Illumina, США или Ion-Torrent и Ion-Proton, Thermo Fisher Scientific, США). Такими разработками занимаются компании молекулярно-генетического сегмента рынка – «Синтол», «ДНК-Технологии», «Интерлабсервис» и др.

В нейрогенетическом отделении Научного центра неврологии за последние 4 года получен опыт участия в применении и оценке результатов NGS и других высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях. В результате впервые в российской популяции выявлены редкие формы нейродегенеративных заболеваний с идентифицированными мутациями в генах SPTBN2, ITPR1 и DDHD1 (редкие формы спиноцереbellарных дегенераций), C19ORF12 (нейродегенерация с накоплением железа в мозге), TAF1, THAP1, PINK1, EIF2B3 и ATP13A2 (редкие формы паркинсонизма и дистонии) и др. [8, 40]. В 2015–2017 годах в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» Научным центром неврологии совместно с компанией «Синтол» проведена разработка оригинальной диагностической NGS-панели (платформа Illumina MiSeq) для ранней диагностики и профилактики нейродегенеративных заболеваний. Панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов социально значимых возраст-зависимых патологий ЦНС, проявляющихся двигательными и когнитивными расстройствами, в том числе:



ГЛАВНАЯ ТЕМА

- спиноцеребеллярные атаксии – 138 генов;
- спастические параличи – 43 гена;
- деменции – 23 гена;
- лейкоэнцефалопатии – 22 гена;
- паркинсонизм – 20 генов;
- боковой амиотрофический склероз – 20 генов;
- дистонии – 16 генов;
- нейродегенерации с накоплением железа в мозге – 6 генов;
- хорей – 5 генов;
- эссенциальный тремор – 4 гена;
- болезнь Фара – 3 гена.

Наш первый опыт панельного скрининга большой серии диагностически неясных случаев нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся двигательными и психическими расстройствами, показал, что выявление и последующее подтверждение мутаций в различных генах возможно более чем в 25–30% обследуемых случаев.

Принимая во внимание, что стоимость применения данной диагностической панели для одного пациента не столь высока, можно сделать вывод об экономической оправданности дальнейшей разработки и практического внедрения данной панели при обследовании пациентов с возраст-зависимыми нейродегенеративными заболеваниями. Потенциальный рынок является достаточно емким и в масштабах страны уже на первом этапе может измеряться десятками миллионов рублей ежегодно.

Как всякий новый бурно развивающийся метод, высокопроизводительное секвенирование ставит перед исследователями серьезные вызовы, требующие ответа. Сложной проблемой является интерпретация большого числа генетических вариантов (полиморфизмов, мутаций), которые

могут быть выявлены в результате применения полногеномного и полноэкзомного форматов NGS. В зависимости от разновидности методики, обычное число вариантов составляет от 20000 до 50000 на геном, причем даже после жесткой выбраковки остаются от 150 до 500 редких нуклеотидных замен, которые могут рассматриваться как потенциально патогенные [47]. Для интерпретации обнаруживаемых генетических вариантов применяют множество взаимодополняющих подходов – специальные биоинформационные фильтры, программы для оценки патогенности нуклеотидных замен, компьютерные базы данных для мутаций (полиморфизмов) и референсных геномов, функциональный анализ и т. д.

Внедрение в практику технологий NGS привело к появлению и новых этических проблем, ждущих своего решения. Одна из них, о которой уже упоминалось выше, – случайная идентификация неблагоприятных генетических вариантов, не связанных с целью проводимого анализа. Готов ли человек, решающий вполне конкретную диагностическую задачу, узнать «по ходу дела» результаты сложного мультигеномного профилирования, до определенной степени предсказывающего его судьбу? Поскольку для большинства генетических маркеров предиктивная сила на сегодняшний день весьма невелика, такая информация может оказаться преждевременной и, более того, неблагоприятной с психологической точки зрения. Общая практика здесь состоит в том, что тестируемый должен заранее определиться, желает ли он быть информирован о подобных «находках» [15]. Интересна рекомендация Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG): пациенту в качестве опции перед началом NGS-анализа предлагается узнать

результаты типирования 56 «значимых» («действительных») генов, мутации в которых повышают риск серьезных, но при этом курабельных, заболеваний – наследственных форм рака, наследственных аритмий и т. д. [26]. В этом случае доведение «избыточной» информации до тестируемого лица имеет очевидную про-филактическую перспективу и представляется оправданным. К числу этических и правовых проблем, возникающих в эпоху NGS, относятся сохранение конфиденциальности результатов геномного профилирования большого числа людей при длительном хранении, а также необходимость адекватного, бережного распоряжения этим уникальным массивом персональных данных со стороны персонала лаборатории. Очевидно, что эта задача должна решаться законодательно.

Необходимо подчеркнуть, что практическое внедрение технологий NGS требует повсеместного введения новой специальности в лабораторной медицине – генетической биоинформатики. Как показывает опыт многих научных коллективов, в нашей стране это одно из наиболее «слабых мест», поэтому задачу подготовки квалифицированных кадров в области генетической биоинформатики необходимо решать в кратчайшие сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты применения NGS и других инновационных технологий свидетельствуют о том, что принципы геном-ориентированной персонализированной медицины постепенно занимают все более значительное место в современной клинической неврологии. Это в полной мере соответствует долгосрочному вектору развития различных областей медицины в постиндустриальную эпоху. Данная тематика является чрезвычайно

актуальной, что подтверждается ее соответствием приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники («Индустрия наносистем», «Науки о жизни»), а также критическим технологиям («Биомедицинские и ветеринарные технологии», «Геномные, протеомные и пост-геномные технологии», «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний»), утвержденным Указом Президента Российской Федерации № 899 от 7 июля 2011 года.

В силу того, что рассмотренные разработки носят комплексный характер, для их решения необходима подготовка и привлечение специалистов из разных областей – врачей (клиницистов и специалистов в области лабораторной диагностики), молекулярных биологов, генетиков, биоинформатиков. В настоящее время компании-лидеры как в России, так и за рубежом ведут эти разработки в тандемах с профильными специализированными научно-исследовательскими организациями. Полученный совместный опыт должен стать основой для широкого внедрения методов NGS в медицинских центрах и лабораториях страны.

Показано, что рост потребности в технологиях для персонализированной медицины является одним из наиболее влиятельных, глобальных трендов социально-экономического и научно-технологического развития общества [7]. По всем прогнозам, именно высокотехнологичный молекулярный подход к диагностике нейродегенеративных и других неврологических заболеваний, а также к определению индивидуального риска и оценке патогенетических основ церебральной патологии будет в значительной степени определять «лицо» нейронауки в XXI столетии. ■

За списком литературы обращайтесь в редакцию.



НОВОСТИ НЕВРОЛОГИИ

В городской больнице № 9 появился аппарат для обследования пациентов с эпилепсией

Новый энцефалограф закуплен за счет собственных средств медицинской организации. Аппарат пополнил лечебно-диагностическую базу поликлиники № 1 на Дерендяева, 97.

Аппарат необходим для проведения стандартного электроэнцефалографического обследования как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. За первые две недели работы на новом энцефалографе прошли диагностику более 50 пациентов.

Устройство представляет собой расширенную версию стандартного энцефалографа с увеличенным числом отведений. Это позволяет провести углубленное ЭЭГ-исследование, дает возможность получать информацию о большем количестве зон мозга с целью выявления и уточнения локальных изменений.

Помимо медицинского сопровождения пациентов с эпилепсией, аппарат используется для динамического наблюдения за лицами, перенесшими инсульты, воспалительные заболевания мозга, травмы. Он помогает в определении формы заболевания, дает возможность отслеживать динамику его развития и следить за состоянием пациента.

Кроме того, специалисты прибегают к результатам исследования при подборе лекарственной терапии и расчете дозировки препаратов. У нового аппарата есть возможность автоматизированного поиска участков патологической активности мозга, записи обследования пациента на диск, автоматического контроля наложения электродов, что позволяет получать качественные результаты.

«21-канальный аппарат ЭЭГ оснащен функцией автоматического заключения по результатам исследования, которое выдается сразу после диагностики, – отметил главный врач городской больницы № 9 Михаил Сунцов. – За короткое время нам удалось разгрузить очереди на данный вид обследования, и теперь мы можем проводить его пациентам со всего города Кирова».

В частности, электроэнцефалография назначается при прохождении психиатрического освидетельствования, при предварительных и периодических медицинских осмотрах, для получения медицинской справки на оформление

водительского удостоверения, для разрешения на ношение оружия.

<http://www.medkirov.ru/news/docid/926BD3-2019.html>

В Сыктывкарском специализированном Доме ребенка появится новое оборудование для реабилитации детей

Накануне Международного дня защиты детей 30 мая в Сыктывкарском специализированном доме ребенка прошел праздничный утренник, на котором воспитанники учреждения представили для гостей свою концертную программу и получили поздравления и подарки.

С важным праздником ребят и их воспитателей поздравила заместитель министра здравоохранения Республики Коми Марина Совершаева.

«Хочу поблагодарить сотрудников и руководителей Дома ребенка – за нелегкий труд по воспитанию ребят, за то, что вы каждый день оберегаете их и вкладываете самые лучшие качества, которыми обладает каждый из вас. День защиты детей – это повод еще раз вспомнить о безопасности и здоровье наших детей. Для вас это настоящий профессиональный праздник, так как в ваших добрых и чутких руках находятся те ребята, для которых ваша опека и защита жизненно необходимы», – отметила Марина Совершаева.

М. Совершаева подарила Дому ребенка сертификат на приобретение оборудования для медицинской реабилитации воспитанников – детей с органическим поражением центральной нервной системы. Минздрав Коми выделил средства на покупку аппаратов для формирования способности к ходьбе у детей с ДЦП, для развития участков головного мозга, отвечающего за формирование высших психических функций, речи и поведения ребенка, а также оборудование для массажа и контроля жизнедеятельности младенцев с сердечной патологией.

Также воспитанников Дома ребенка поздравили представители их попечительского совета.

Главный врач Сыктывкарского специализированного дома ребенка Светлана Захарова поблагодарила всех, кто пришел на утренник, за внимание к детям и поддержку, которая оказывается учреждению.

<http://minzdrav.rkomi.ru/left/news/76315/>

48 гериатрических коек откроют в двух больницах Новокузнецка в 2019 году

На сегодняшний день 26% населения Кузбасса – старше 60 лет. Исходя из демографических показателей, в рамках проекта «Старшее поколение» национального проекта «Демография» в Кемеровской области к концу 2019 года необходимо создать не менее 113 гериатрических коек и 28 гериатрических приемов в городах и районах области.

С 1 января 2019 года на базе областного клинического госпиталя для ветеранов войн начал работу региональный гериатрический центр, организован амбулаторный прием и гериатрические койки терапевтического, неврологического и кардиологического профилей, реабилитационная программа «Санаторий на дому». Также центр оказывает методическую и организационную поддержку медицинским организациям.

«Активное долголетие и независимость от посторонней помощи должны быть максимально долгими, – считает главный областной специалист-гериатр Марина Волькова, – пациенту достаточно своевременно обратиться к врачу-гериатру. Сегодня существует ряд рекомендаций, которые позволяют надолго сохранять бодрость духа и тела, ясность ума и желание активно жить».

На сегодняшний день в Кузбассе функционируют 40 гериатрических коек в Кемерове, Новокузнецке, Киселевске, Промышленновском районе и 5 гериатрических приемов. До конца года дополнительно откроются 27 коек в областном госпитале для ветеранов войн, 20 и 28 коек в городских больницах № 2 и № 1 Новокузнецка. Это позволит, начиная с 2020 года, пролечивать в условиях стационара около трех тысяч пациентов гериатрического профиля.

В результате реализации регионального проекта «Старшее поколение» национального проекта «Демография» к 2024 году средняя ожидаемая продолжительность здоровой жизни в Кемеровской области должна составлять не менее 67 лет, охват профилактическими осмотрами людей старше трудоспособного возраста должен составлять – не менее 70 процентов.

https://www.rosminzdrav.ru/regional_news/11609-48-geriatricheskikh-koek-otkroetsya-v-dvuh-bolnitsah-novokuznetska-v-2019-godu