

БИМЕДИЦИНСКИЕ НЕЙРОТЕХНОЛОГИИ: ОТ ИЗУЧЕНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ К КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© 2024 г. В.И. Скворцова^{a,*}, В.В. Белоусов^{b,**}

^aФедеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

^bФедеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

*E-mail: fmba@fmba.gov.ru

**E-mail: belousov@fccps.ru

Поступила в редакцию 14.03.2024 г.

После доработки 20.03.2024 г.

Принята к публикации 30.03.2024 г.

Статья подготовлена на основе доклада в рамках Научной сессии Общего собрания членов РАН и посвящена актуальным вопросам развития биомедицинских нейротехнологий в России. Авторы обращают внимание на направления работы, точки роста и уникальный опыт междисциплинарного и комплексного подхода Федерального медико-биологического агентства и ведомственных научно-исследовательских центров при решении фундаментальных и прикладных задач в области нейронаук, разработки инновационных лекарственных препаратов, технологий лечения заболеваний нервной системы и нейрореабилитации.

Ключевые слова: Федеральное медико-биологическое агентство, технологические платформы, нейротехнологии, заболевания нервной системы, синтетическая биология, термогенетика, омиксные технологии, регенеративная терапия, нейроинтерфейсы, нейрореабилитация.

DOI: 10.31857/S0869587324030131, EDN: GFVQDP

Нейронауки – одно из наиболее стремительно развивающихся современных направлений. Самая крупная конференция по нейронаукам (Society for Neuroscience) ежегодно собирает около 40 тыс. участников, что в 5–7 раз масштабнее любых других подобных мероприятий. Учёные активно работают

над решением таких важных вопросов, как механизмы функционирования мозга и развития нейродегенеративных нарушений, связь сознания и психики с молекулярно-биологическими процессами.

Среди приоритетных задач Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России) – исследование мозга, разработка и внедрение биомедицинских нейротехнологий. Была принята ведомственная программа “Мозг и нейротехнологии”, функционирует соответствующая проблемная комиссия, координирующая изучение мозга в биомедицинском кластере, в который входят ведущие научные организации, подведомственные агентству. Головным центром является Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России (ФЦМН ФМБА России).

Нейротехнологии – междисциплинарная и комплексная область, требующая привлечения специалистов точных, естественных, инженерных и гуманитарных наук. Стратегические партнёры ФМБА России в направлении нейротехнологий – ведущие институты Российской академии наук, передовые университеты, совместно с ними ведутся исследо-



СКВОРЦОВА Вероника Игоревна – член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России. БЕЛОУСОВ Всеволод Вадимович – член-корреспондент РАН, генеральный директор ФЦМН ФМБА России.

вания и готовятся научные и инженерные кадры. Технологические партнёры – ООО “Лифт Центр” и Российский квантовый центр, индустриальные – госкорпорации “Ростех” и “Росатом”.

Синтетические нейротехнологии. Важнейшую роль в изучении механизмов функционирования здорового мозга и патогенеза заболеваний нервной системы играют синтетические нейротехнологии, к которым относятся биосенсорика, хемо-, опто- и термогенетика.

Биосенсоры – генетически кодируемые флуоресцентные зонды, предназначенные для детекции сигнальных молекул и метаболитов в живых клетках, органах и тканях. Молекула биосенсора состоит из флуоресцентного белка, интегрированного с природным белковым сенсорным доменом. Изменения во внутриклеточной концентрации определённого вещества вызывают конформационные перестройки в сенсорной части молекулы, которые передаются на флуоресцентную часть, что приводит к изменению спектра флуоресценции белка.

Научными коллективами ФЦМН ФМБА России и Института биоорганической химии им. академик М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН) разработаны биосенсоры для детекции таких молекул, как пероксид водорода [1], глутатион, NADH, гипохлорит [2], что позволило обозначить их роль, например, в патогенезе ишемического инсульта [3]. Так, в мозг экспериментальных животных с фокальной ишемией путём стереотаксической инъекции аденоассоциированных вирусов были доставлены гены биосенсоров. Туда же имплантировали оптические волокна, через которые удалось наблюдать динамику метаболических параметров мозга в ядре инсульта, зоне пенумбры и более отдалённых областях. Впервые были зарегистрированы патологические волны ацидоза, изменений pH, распространяющиеся из ядра инсульта в кору ишемизированного полушария. Интенсивность этих осцилляций достоверно коррелировала с объёмом повреждения ткани.

В настоящее время ведётся поиск новых эффективных нейропротекторов, действующих в раннем периоде “терапевтического окна”, блокирующих патологические волны ацидоза и защищающих ткань мозга от запуска и распространения последующих каскадов отдалённых последствий ишемии, которые вызывают массивную гибель нейронов и глии (клеток нервной ткани, выполняющих важнейшие функции по поддержанию процессов жизнедеятельности нейронов).

Если с помощью биосенсоров можно мониторировать пространственную и временную динамику определённых молекул в клетках мозга, то *хемогенетика* позволяет управлять их концентрацией и таким образом изучать их роль в тех или иных процессах в клетках и тканях. Как и сенсоры, генетически кодируемая система доставляется в мозг

с помощью аденоассоциированных вирусов. Разработан хемогенетический генератор пероксида водорода на основе дрожжевой оксидазы D-аминокислот для установления роли окислительного стресса в развитии нейродегенеративных заболеваний (исследования проводятся при поддержке Российского научного фонда). Показано, что даже небольшой окислительный стресс, который никак не влияет на параметры синаптического выброса нейромедиатора, ингибирует такие базовые процессы нейрональной пластичности, как долговременная потенциация и долговременная депрессия, а также нарушает сетевую активность нейронов гиппокампа [4]. Именно нарушения синаптической пластичности, обуславливающей запоминание и обучение, выступают ранними признаками многих нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера. Под контролем хемогенетических систем проводится сравнительный анализ разрабатываемых препаратов, направленных на превентивную терапию деменции и других проявлений нейродегенерации.

Ещё одним примером синтетических нейротехнологий служит *оптогенетика* – управление активностью нейронов с помощью светозависимых белков-фоторецепторов из различных одноклеточных организмов. Следует отметить, что существенным ограничением данной технологии является иммунный ответ организма на чужеродный белок. В связи с этим сотрудниками ФЦМН ФМБА России, ИБХ РАН и Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова была разработана альтернативная технология нейростимуляции – *термогенетика*, основанная на использовании термочувствительных ионных каналов человека [5]. Белки экспрессируются в сенсорных окончаниях нейронов в коже человека, благодаря им мы чувствуем тепло и холод. Встраивая эти ионные каналы в нейроны мозга, получаем возможность контролировать активность нейронов с помощью коротких импульсов инфракрасного лазера либо фокусированного ультразвука. Эксперименты на животных показали, что при активации терморекцепторов в тормозных нейронах мозга, локализованных в зоне потенциальной эпилептоидной активности, можно купировать (в том числе превентивно) распространение волн патологического возбуждения нейронов. Таким образом, данная нейротехнология может потенциально рассматриваться как средство лечения пациентов, страдающих очаговыми формами эпилепсии.

Омиксные технологии предоставляют большой объём важной информации о патогенезе заболеваний нервной системы. Коллективы научных центров биомедицинского кластера ФМБА России проводят генетические, эпигенетические, мультиомиксные исследования людей с заболеваниями нервной системы разной природы, в том числе при нейродегенеративных “болезнях накопления” (болезнь Альцгеймера).

Внедрены передовые технологии полногеномного секвенирования с GWAS-анализом, изучаются транскриптомы в единичных клетках отдельных структур головного мозга. Цель учёных — достичь понимания генетических основ “болезней накопления”, поиск ранних предикторов и диагностически значимых биомаркеров патологического процесса в периферической крови и спинномозговой жидкости пациентов.

Исследования Центра стратегического планирования ФМБА России (ЦСП ФМБА России) показали, что в популяционной выборке населения России выявлены 39 полиморфизмов, ассоциированных с болезнью Альцгеймера. При этом достоверные отличия в гене PSEN2 выявлены для пяти вариантов и для двух — в гене APOE. Метилонный анализ пациентов с болезнью Альцгеймера выявил отличия в уровне метилирования для 2 тыс. генов (по сравнению с популяционным уровнем). Для трёх из них (кодирующих важнейшие белки синапсов) они были статистически достоверными. На основе анализа данных генетических сигнатур клеток периферической крови выполнено моделирование нейро- и иммуновоспалительных процессов в периферической крови при болезни Альцгеймера. Показано значительное повышение (в 3–4 раза) количества CD16+ NK (натуральные киллеры), что позволяет предположить существенную воспалительную компоненту в патогенезе заболевания.

Кластер научных центров ФМБА России работает над созданием протеомных диагностических систем, направленных на обнаружение ранних предикторов болезни Альцгеймера в крови, что поможет выявить риск развития заболевания за несколько лет до проявления первых клинических симптомов.

Платформы для разработки инновационных лекарственных препаратов. За последние десятилетия произошёл прорыв в ранней диагностике заболеваний мозга с применением методов *нейровизуализации* и *ядерной медицины*. В ФЦМН ФМБА России функционирует блок радионуклидной диагностики, оснащённый уникальным аппаратом ПЭТ-МРТ, который позволяет совмещать ПЭТ-изображения с любыми модальностями высокопольной 3-тесловой магнитно-резонансной томографии, что значительно расширяет возможности визуализации любых структур мозга и его кровоснабжения. В связи с этим на передний план выходят разработка и внедрение инновационных радиофармпрепаратов, технологий Иммуно-ПЭТ, Тау-Пэт на основе ультракороткоживущих радионуклидов (совместно с госкорпорацией “Росатом”). Их внедрение планируется осуществлять в Циклотронно-радиохимическом комплексе (создаваемом совместно с ЦСП ФМБА России), с помощью которого можно проводить исследования в течение первых 10–15 мин с момента получения препарата.

Для создания новых оригинальных радиофармпрепаратов, помимо радионуклидов, необходимо разрабатывать и сами молекулярные препараты — малые молекулы, белковые препараты, моноклональные антитела. ФМБА России внедрены соответствующие платформенные принципы. Благодаря универсальному оборудованию и отработанным алгоритмам взаимодействия технологические платформы позволяют быстро ориентировать площадку на производство конкретного препарата. В системе ФМБА России созданы технологические платформы для разработки и производства рекомбинантных белков, препаратов на основе пептидного и олигонуклеотидного синтеза, РНК-интерференции, векторных и конъюгированных вакцин и др.

В 2021 г. в рамках Года науки и технологий был организован Научно-производственный комплекс ФЦМН ФМБА России. Здесь функционируют технологические платформы для разработки, масштабирования и GMP-производства генотерапевтических, иммунобиологических и клеточных препаратов. Проводятся доклинические испытания собственного препарата для лечения спинальной мышечной атрофии. Исследуются возможности других генотерапевтических средств в терапии нейродегенеративных заболеваний, обусловленных гибелью клеток по механизму ферроптоза. В рамках программы Правительства РФ по импортозамещению лекарств, подверженных риску дефектуры, производственным партнёрам переданы продуценты и технологии очистки ряда иммунологических препаратов на основе моноклональных антител. Кроме того, создан первый препарат для регенеративной терапии спинальной травмы на основе мезенхимальных стволовых клеток в фибриновом гидрогеле.

В настоящее время единственным подходом, подтвердившим свою клиническую эффективность в плане восстановления двигательных и висцеральных функций при тяжёлой спинальной травме, является *нейромодуляция*. В эпидуральное пространство пациента имплантируется электродная матрица, затем проводится нейростимуляция спинного мозга по определённому алгоритму, активирующему центры ходьбы. Это приводит к перестройке нейронных связей в оставшихся структурах спинного мозга и постепенному восстановлению функции. Однако эффективность данного метода резко снижается из-за образования зоны воспаления и глияльного рубца в области травмы, что мешает формированию новых нервных волокон и связей. Мезенхимальные стволовые клетки секретируют противовоспалительные и трофические факторы, в то же время их секрет помогает соседним тканям приобрести или сохранить пластичность.

Завершены доклинические исследования комбинированного регенеративного препарата, в ходе которых зафиксировано значительное увеличение эффективности нейромодуляции у экспериментальных

животных со спинальной травмой. Показано, что восстановление животных достоверно возрастает и ускоряется. Началась подготовка к клиническим испытаниям.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины и ФМБА России ведут работы по клеточному перепрограммированию клеток кожи конкретного пациента в индуцируемые плюрипотентные клетки с последующей их дифференцировкой в нейрональную ткань и получением органоидов мозга — своего рода мини-мозга миллиметрового размера. Это позволяет изучать молекулярные и клеточные механизмы патогенеза различных заболеваний нервной системы, проводить скрининг персонализированных препаратов. С помощью данной технологии специалистам ФНКЦ ФХМ ФМБА России и Научного центра неврологии удалось выявить структурные аномалии при развитии мозга пациентов с некоторыми формами орфанных заболеваний, например, синдромом Насименто, а также полиглутаминовыми заболеваниями (атаксия 17-го типа и хорея Гентингтона) [6].

Можно ли использовать тканеинженерные конструкции в заместительной терапии при инсульте, черепно-мозговой травме или после нейрохирургического вмешательства, когда утрачивается область мозга, отвечающая за какую-либо функцию? Уже продемонстрирована возможность интеграции нейроорганов в мозг мыши или крысы с образованием синаптических связей между графтом и реципиентом [7]. Однако главный технологический вызов в настоящий момент — создание тканеинженерных конструкций мозга с заданной архитектурой. Аксоны и дендриты имеют определённую направленность и коннективность, характерные для конкретного участка мозга, тогда как традиционный нейроорганويد представляет собой клубок нейронов и глиальных клеток со случайной направленностью нейральных отростков и связями между ними.

Сложность моделирования клеточной, аксональной и синаптической архитектуры фрагмента мозга чрезвычайно, и для дальнейшего продвижения в этом направлении мы применяем следующие основные подходы:

- биопечать, позволяющая создавать послойные гидрогелевые каркасы, причём каждый слой может содержать клетки и факторы, которые определяют направленность роста отростков нейрона;

- вместе с Научно-исследовательским техническим университетом МИСИС мы используем биополимерные адгезивные биодegradуемые скаффолды с направленным расположением волокон; клетки на таком скаффолде также растут направленно, и это даёт надежду, что заместительная терапия мозга в перспективе выйдет из области научной фантастики.

Передовые инструментальные технологии для терапии заболеваний мозга, нейрореабилитация. Фоку-

сированный ультразвук — технология, которая ещё недавно казалась недостижимой, а сейчас уже внедрена в медицинскую практику [8]. В зависимости от частоты и интенсивности фокусированного ультразвука можно добиться двух типов воздействия на ткань: термального и механического.

Термальный эффект используется в нейрохирургии в сочетании с МРТ-визуализацией. Например, при треморе, ассоциированном с болезнью Паркинсона, в ФЦМН ФМБА России применяется термодеструкция субталамических ядер промежуточного мозга под контролем МРТ. Пациент находится в сознании, без анестезии, операция не доставляет сильного дискомфорта. Тремор уходит прямо во время процедуры, сразу после операции человек возвращается к нормальной жизни. Мы готовимся к применению фокусированного ультразвука для термодеструкции очагов эпилепсии, а также глубоких опухолей и метастазов в мозг.

Проектный офис по разработке медицинского оборудования ФЦМН ФМБА России в сотрудничестве с госкорпорацией “Ростех” занимается проектированием роботизированного комплекса фокусированного ультразвука, способного таргетировать не только глубокие, но и более поверхностные области мозга с помощью ультразвуковой навигации, что позволит использовать прибор в любой нейрохирургической операционной. В настоящее время завершаются доклинические испытания установки и подготовка к производству.

Другие параметры фокусированного ультразвука оказывают, скорее, механические эффекты с временным открытием в любой области мозга гематоэнцефалического барьера, обычно непроницаемого для множества препаратов и биоинженерных клеточных конструктов. Благодаря этому появляется возможность доставлять необходимые лекарственные средства адресно в структуры мозга. После установления роли лимфатической и менингеальной лимфатической систем в патофизиологии “болезней накопления” предложены новые терапевтические стратегии для борьбы с протеинопатией и прогрессированием заболеваний с помощью открытия гематоэнцефалического барьера фокусированным ультразвуком и дополнительных прокогнитивных влияний.

Современные нейротехнологии стали важнейшим этапом реабилитации пациентов, перенёвших заболевания нервной системы. Прежде всего это методы, основанные на биологической обратной связи, которые позволяют в режиме реального времени регистрировать параметры (например, движения человека) и автоматически подстраивать под них реабилитационный сценарий и нагрузку, что значительно повышает реабилитационную эффективность, улучшает все параметры ходьбы и других функций.

Хорошо зарекомендовали себя технологии *виртуальной реальности*, направленные на восстанов-

ление равновесия и ходьбы, зрительного внимания, ориентирования в пространстве, зрительно-моторной координации, когнитивно-аффективных функций. Иллюзорные программы способствуют преодолению внутренних барьеров и улучшению нарушенных процессов более чем у 90% пациентов.

В неврологическую клинику в современном исполнении вернулись технологии *электроцветики*: в виде многоканальной и многомодальной стимуляции структур головного мозга с помощью транскраниальной магнитной стимуляции, транскраниальной электростимуляции постоянным или переменным электрическим током, фотостимуляции мерцающим красным светом и др.

Группой компаний “Нейроботикс” разработано нейрореабилитационное устройство Нейроплей, которое основано на детектировании биоэлектрических ритмов головного мозга и самоуправлении ими. Оно успешно адаптировано ФЦМН ФМБА России и апробировано совместно с Департаментом психологической работы Министерства обороны для устранения стрессовых расстройств у личного состава. В сотрудничестве с госкорпорацией “Росатом” ведётся адаптация этого прибора для операторов установок критической инфраструктуры. Кроме того, разрабатываются отечественные айттрекеры для нейрореанимации, реабилитационных приборов с биологической обратной связью, модульных экзоскелетов.

Когда нарушенные неврологические функции необратимо утрачены и их невозможно восстановить, нужно обращаться к *нейропротезированию*. Оно охватывает такие сферы, как разработка неинвазивных и инвазивных интерфейсов “мозг—компьютер”, которые позволяют преобразовывать активность мозга в сигналы, управляющие различными внешними устройствами; электродные матрицы для спинальной нейромодуляции при травмах спинного мозга; последние поколения зрительных и слуховых протезов, имплантируемых непосредственно в соответствующие отделы головного мозга; нейропротезы конечностей, управляемые сигналами нервной системы.

Для успешного развития нейропротезирования необходимо преодолеть ряд технологических барьеров, приводящих к отторжению имплантата тканями головного и спинного мозга. Нужно создать мягкую электронику, механические свойства которой будут соответствовать окружающим тканям. Данные работы ведутся в научных центрах ФМБА России совместно с ООО “Лифт Центр”, МИСИС и другими партнёрами. Современные нейроинтерфейсы принимают сигналы от больших групп нейронов. Чем крупнее имплантированный электрод, тем больше область мозга, от которой измеряется интегрированный сигнал. Важно получить нейроинтерфейсы, которые будут принимать информацию от отдельных нейронов, общаться с ними на языке синаптических контактов.

Коллективы ООО “Лифт Центр” и ФЦМН ФМБА России разрабатывают гибридные функционализированные микроэлектродные матрицы, которые могут принимать сигналы от синапсов нейронов, либо стимулировать нейроны через синаптическую передачу. Эти матрицы лягут в основу имплантируемой микроэлектроники будущего и позволят не только помещать в мозг сверхминиатюрные устройства, но и изучать взаимодействия между отдельными синапсами и ансамблями нейронов, чтобы понять логику нейрональной обработки сигналов, механизмов запоминания и обучения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что национальный технологический суверенитет Российской Федерации в области нейротехнологий может быть достигнут только путём междисциплинарного взаимодействия клинических и фундаментальных нейронаук (включая нейробиологию, нейрогенетику, нейрофизиологию и др.) с точными, естественными, инженерными и гуманитарными науками. Для дальнейшего поступательного развития нужно создать Межведомственный научный совет по нейрокогнитивным технологиям при Президиуме РАН с включением в его состав представителей всех заинтересованных отделений РАН и актуализировать Федеральную научную программу исследований мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pak V.V., Ezeriņa D., Lyublinskaya O.G. et al. (2020) Ultrasensitive Genetically Encoded Indicator for Hydrogen Peroxide Identifies Roles for the Oxidant in Cell Migration and Mitochondrial Function. *Cell Metab.*, no. 31 (3), pp. 642–653.
2. Kostyuk A.I., Tossounian M.A., Panova A.S. et al. (2022) Hypocrates is a genetically encoded fluorescent biosensor for (pseudo)hypohalous acids and their derivatives. *Nat. Commun.*, no. 13 (1), pp. 1–71.
3. Kelmanson I.V., Shokhina A.G., Kotova D.A. et al. (2021) *In vivo* dynamics of acidosis and oxidative stress in the acute phase of an ischemic stroke in a rodent model. *Redox Biol.*, no. 48, 102178.
4. Kalinichenko A.L., Jappy D., Solius G.M. et al. (2023) Chemogenetic emulation of intraneuronal oxidative stress affects synaptic plasticity. *Redox Biol.*, no. 60, 102604.
5. Ermakova Y.G., Lanin A.A., Fedotov I.V. et al. (2017) Thermogenetic neurostimulation with single-cell resolution. *Nat. Commun.*, no. 8, 15362.
6. Nekrasov E.D., Vigont V.A., Klyushnikov S.A. et al. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener.*, no. 11, 27.
7. Revah O., Gore F., Kelley K.W. et al. (2022) Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature*, no. 610 (7931), pp. 319–326.

8. Джафарова М.Ю., Джафаров В.М., Сенько И.В., Белоусов В.В. (2022) Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии для лечения тремора при болезни Паркинсона. Клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский неврологический журнал. № 6. С. 56–62.
- Jafarova M.Yu., Jafarov V.M., Senko I.V., Belousov V.V. (2022) Application of focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging for the treatment of tremor in Parkinson's disease. Clinical observation and literature review. Russian Neurological Journal, no. 6, pp. 56–62. (In Russ.)*

BIOMEDICAL NEUROTECHNOLOGIES: FROM THE STUDY OF LIVING SYSTEMS TO THE CORRECTION OF PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM

V.I. Skvortsova^{a,*}, V.V. Belousov^{b,**}

^a*Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia*

^b*Federal Center for Brain and Neurotechnology of the FMBA of Russia, Moscow, Russia*

**E-mail: fmba@fmba.gov.ru*

***E-mail: belousov@fccps.ru*

The article, prepared based on a report presented at a scientific session of the general meeting of RAS members, is devoted to topical issues of the development of biomedical neurotechnologies in Russian Federation. The authors draw attention to the main directions, points of growth and the unique experience of the interdisciplinary and integrated approach of the Federal Medical Biological Agency and its research centers in solving fundamental and applied problems in the field of neuroscience, the development of innovative medicines, technologies for the treatment of diseases of the nervous system and neurorehabilitation.

Keywords: Federal Medical Biological Agency, technological platforms, neurotechnologies, diseases of the nervous system, synthetic biology, thermogenetics, omics technologies, regenerative therapy, neurointerfaces, neurorehabilitation.