



Зельман В.

УДК 611.81

ВЛАДИМИР ЗЕЛЬМАН, MD, PhD^{1,2}, КСЕНИЯ ЕРШОВА, MD², РУДОЛЬФ АМАЙЯ, MD¹, ХОЛИ МЮИР, MD¹¹Медицинская школа им. Кека Университета Южной Калифорнии, Лос Анджелес, США,²Сколковский институт науки и технологии, г. Москва, Россия**ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЗГА, «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР» ИНТЕРФЕЙСЫ**

Около полутора веков назад объем знаний человечества начал увеличиваться экспоненциально. В настоящее время объем фундаментальных знаний удваивается каждые 6 лет. Но утилизация информации при этом составляет только 10%. Среди профессионалов только 20-30% могут «оставаться на плаву», т.е. регулярно следить за обновлениями в своей области и адаптировать новые знания в свою практику. Как много раз отмечалось экспертами, невежество - причина бедности [1], но прогресс в науках и образовании продолжается и дает все больше надежд на преодоление невежества. Главной движущей силой прогресса является комбинация - комбинация технологий, комбинация индустрий, комбинация дисциплин. И новое поколение миллениалов, так называемое «поколение Y», люди, рожденные в 1980-2000, прекрасно справляется с этой задачей. Это первое в полном смысле слова «цифровое поколение». Им предстоит кардинальным образом изменить экономику и принять эстафету в построении человеческого общества. Это поколение заслуженно считается оптимистичным, мотивированным, уверенным и целеустремленным.

Primum non nocere

Основной постулат, которому учат студентов, начиная с первого курса медицинского института, гласит: приоритетом в лечении болезни или дисфункции в человеческом организме всегда должно быть сохранение личностных качеств и интеллекта каждого пациента. Специфику этого постулата для врача-реаниматолога еще в 1953 году выразил основоположник русской реаниматологии В.А. Неговский. Он считал, что исследование угасания функций мозга и неврологического статуса в целом в процессе развития терминального состояния и стремление к полноценному восстановлению функций мозга при реанимации и в постреанимационном периоде является основной задачей врача-реаниматолога [2]. Понимание работы мозга остается основной задачей медицины. Оно в особенности актуально в анестезиологии-реаниматологии, где врач ежедневно с большим размахом манипулирует функциями мозга своего пациента. В принципе, каждый анестезиолог может себя

называть нейроанестезиологом, ибо сохранение функции мозга является главным условием успеха.

В 1990 году был начат международный проект «Декада мозга» («The Decade of the Brain»), инициатором которого выступило правительство США [3]. В проект были вовлечены Библиотека Конгресса США, Национальный Институт Здоровья, Национальный Институт Психического Здоровья. Заслуженные ученые вдохновляли этот проект: доктор Стэнли Ван Дер Нурт из Университета Калифорнии в Ирвайне и доктор Джозеф Ван Дер Мюлен из Университета Южной Калифорнии. Проект внес огромный вклад в понимание природы сознания и эмоций, картирования мозга, изучения нейронных связей [4]. Еще один революционный и всем хорошо известный проект «Геном Человека» был с успехом завершен в 2003 году. Научные успехи, достигнутые в этих двух проектах, заложили основы для такого понятия, как персонализированная медицина. Первооткрывателями персонализированной медицины были команда Френсиса Коллинза, ученого-генетика и врача, и Крейга Вентера, ученого-генетика и предпринимателя. Это было начало нового этапа развития медицины, который начался от описания молекулярной биологии и нацелен на улучшение качества и продолжительности жизни людей. В 2010 году вышла книга Коллинза «Язык жизни: ДНК и Революция в Персонализированной Медицине». Автор описывает будущее персонализированной медицины, которая будет построена на данных генетического анализа пациента. За первыми прорывами, пришедшими из «Декады мозга», последовали новые. Шквал новых технологий при использовании достижений физики привели к изобретениям новых инструментов и тестов: fMRI, EEG, PET, DBS, CAT, TCM and TES. Эти технологии сейчас позволяют ученым читать мысли работающего мозга, а также начать процесс расшифровки мыслей при помощи компьютеров.

Многогранный мозг

Мозг плода может служить примером физиологической ишемической активации апоптоза. В последнем триместре беременности и первые 18 мес жизни каждую секунду в неокортексе образуется 700 синапсов («перепро-

Контакты: Зельман Владимир, MD, PhD, профессор и со-заведующий Кафедры Анестезиологии, Университет Южной Калифорнии, Лос Анджелес, Калифорния, США, академик РАН и РАМН, Тел.: 810 1 (213) 999-0813, e-mail: vzelman@med.usc.edu

Contacts: Vladimir Zelman, MD, PhD, professor and co-chairman of Anesthesiology Department, University of Southern California, Los Angeles, California, the USA, Academician of the RAS and RAMS. Ph.: 810 1 (213) 999-0813, e-mail: vzelman@med.usc.edu

изводство»). В последние 11 недель беременности в мозге каждую секунду смерти от апоптоза подвергается 17000 нейронов. Следовательно, в ходе эмбриогенеза половина из 200 миллиардов нейронов плода погибает. Смерть клеток обусловлена главным образом отсутствием синаптической активности. Таким образом, апоптоз является нормальным, физиологическим явлением в ходе эмбрионального развития мозга.

Апоптоз — высокоселективный феномен, при нем сохраняются ключевые элементы и формируется архитектура для развития структур мозга. Синаптическая активность не менее важна для выживания нейронов, чем кислород, АТФ и мозговой кровоток. Кроме того, мозг плода является примером выработки механизмов защиты. У плода высоко развита способность переносить ишемию и гипоксию вследствие пребывания в гипоксической внутриутробной среде. Действуют многие защитные механизмы: ниже интенсивность метаболизма глюкозы в покое, ниже плотность каналов NMDA-рецепторов, что уменьшает токсичность, обусловленную возбуждающими аминокислотами, ниже потребность в АТФ и кислороде. На генетическую регуляцию развивающегося мозга глубокое влияние оказывает опыт раннего периода жизни, как положительный, так и отрицательный. Если использовать аналогию, то гены — это компьютер, а опыт раннего периода жизни — программа, обеспечивающая работу этого компьютера.

Процессы в молодом мозге отличаются от таковых в пожилом возрасте. На ранних стадиях развития нервная ткань наиболее чувствительна к токсическим воздействиям. Высокая степень ранимости нервной ткани отмечена в период быстрого синаптогенеза (brain growth spurt). Повышенная чувствительность к токсическим воздействиям сохраняется до окончательной дифференциации нейронов и их миграции в специфические участки мозга. У человека этот период охватывает время, начиная с третьего триместра беременности и до 6-го месяца постнатального развития. В процессе старения понижается устойчивость мозга к различным воздействиям. С годами накапливаются мутации, фенотипические эффекты, которые не очевидны в молодости, проявляясь в процессе старения. Происходят наращивание свободных радикалов и понижение уровня сквенджеров - витамина С, мелатонина и витамина Е. При этом нейрогенез происходит в развивающемся мозге, но не только у молодых индивидуумов — у взрослых продолжается в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине гиппокампа, ответственных за запоминание и обучение. Нейрогенез активизируется, когда происходит гибель нейронов, например, при инсульте, и усиливается под воздействием ростовых факторов.

Атлас геной транскрипции мозга

Предполагается, что будущее развитие наук о мозге будет идти в нескольких направлениях. Во-первых, это создание генетического атласа архитектуры мозга, из которого станет ясно, какие именно гены экспрессируются на различных ключевых этапах эмбриогенеза. Следующей задачей будет определить, как именно «включаются» и «выключаются» гены в различных участках мозга в ходе развития. Доктор Левитт говорил: «Это приведет нас к новым прорывам в области определения риска и профилактики

заболеваний...даст в руки ученых фантастически богатый ресурс для будущих исследований.» [6].

Атлас геной транскрипции мозга представит в высоком разрешении транскрипционный профиль специфических участков мозга. Для создания этого атласа использованы наиболее современные технологии секвенирования. Данные атласа представят информацию о специфических областях коры головного мозга и подкорковых структурах на протяжении всех этапов развития головного мозга. В целом, будут представлены 16 структур головного мозга на 13 отдельных стадиях развития как у мужчин, так и у женщин. Около 1000 уникальных биологических образцов понадобилось для создания атласа [7]. Атлас обобщит клеточное распределение функционально важных молекул mРНК из специфических анатомических участков мозга как в развивающемся, так и в достигшем зрелости мозге. Собранные данные будут сфокусированы на пяти главных участках мозга в процессе их развития. Эти участки, включающие срединную префронтальную кору, первичный зрительный участок коры, гиппокамп, миндалевидное ядро и передний стриатум, представляют собой наиболее важные в клиническом отношении образования для целого ряда патологий развития мозга. К настоящему времени уже идентифицированы более 300 генетических локусов, связанных с патологией ЦНС. Уровень экспрессии различных генов, несомненно, влияет на формирование чувствительности к повреждающим факторам [7]. Следующим компонентом атласа будет детальный анализ экспрессии генов взрослого мозга, участвующих в развитии нервных и нервно-психических заболеваний, включая шизофрению, эпилепсию, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Заключительный компонент атласа будет описывать особенности транскрипции генов в мозгу плода. Набор генов, описанных в этой части атласа, будет включать ключевые гены, связанные с развитием мозга.

Мозговой шторм

В последние 25 лет, наиболее удачливыми и продуктивными из ученых-медиков оказались, пожалуй, исследователи мозга. Им удалось визуализировать некоторые ключевые процессы в нервной системе, отыскать мозговые "хранилища" тех или иных мыслительных функций, описать ряд биохимических взаимодействий в ЦНС и совершить еще несколько любопытных открытий. Группе ученых из USC и Университета Калифорнии в Дэвисе удалось снять на видео формирование синапсов и проследить образование связей между нервными клетками, обеспечивающих функционирование нервной системы. Помимо визуализации формирования синапса полученная запись продемонстрировала ключевое значение в этом процессе белка нейроглина, обмен которого, как показали предыдущие исследования, нарушен при некоторых психических расстройствах, например, аутизме.

Новый исследовательский проект в области наук о мозге был начат несколько лет назад. Проект «Connectome» создаст четырехмерную карту более чем всех нейронов и более 100 триллионов их взаимодействий в мозгу.

Проводящая система мозга представляет собой 100 000 миль нервных волокон, соединяющих различные области нашего сознания, всего более 100 миллиардов нейронов, из которых каждый имеет 10000 синапсов. Каждый тип нейро-

нов использует свой определенный набор генов. Экспериментальные данные и основанные на них расчеты показывают, что в каждый данный момент могут функционировать от 35000 до 40000 генов и их комбинаций и около 6000 белков. Индивидуальные генетические структуры играют важную роль в становлении ответных реакций как на болезнь, так и на лечение. Понимание нейронных цепей может улучшить диагностику болезней мозга, и понять их патогенез. Вместо диагностики и лечения болезней на основании клинических симптомов, мы сможем идентифицировать специфические повреждения в нейронных цепях, которые лежат в основе заболевания, и применить терапевтические подходы, направленные на их коррекцию.

Проект «Connectome» позволит проследить взаимодействия нейронов в головном мозгу, установить число их вариаций и их генетическую предопределенность. Этот проект можно назвать «Википедия мозга», в которой результаты визуализации мозга будут объединены в единой карте.

Предполагается, что в ближайшие десять лет будет открыто порядка 70 000 новых нейронных взаимодействий, в которых можно будет найти до 1000 особенностей, характерных для таких заболеваний, как аутизм, шизофрения и т.д.

Картирование активности мозга или «функциональный коннектом», позволит перевести статическую составляющую коннектома в функциональное отображение. Коррелируя электрическую активность с проводящей системой, а также с функциональными и поведенческими проявлениями, станет возможным расшифровать коды нервной активности, регуляцию поведения и психического статуса.

Еще одним значимым достижением нейронаук за последнее время явилось создание мозгового пейсмекера (от англ. pacemaker). Теперь не только внутренние органы, но и память можно отобразить в цифровом варианте. Ученые USC и Wake Forest University впервые смогли записать воспоминания и загрузить их в память мозга животного. Программа позволит восстановить память прошлого. Одна из главных целей этого проекта – создание мозговой пейсмекера для пациентов с болезнью Альцгеймера. Другая группа ученых из Университета Калифорнии в Беркли достигли прогресса в распознавании мыслей. В эксперименте человек помещался в МРТ, его мозг сканировался во время просмотра видео. Мощный компьютер анализировал огромное количество информации и затем воспроизводил примерную копию изначальной картинки.

В 1994 году в своей публикации «Удивительная гипотеза» («The astonishing hypothesis») приходит к выводу: «... удивительная гипотеза состоит в том, что «Вы», ваши радости и печали, ваши воспоминания и амбиции, ваша самоидентификация и свобода воли на самом деле являются не более чем взаимодействием огромного числа нервных клеток и биомолекул.» [8]. С этого момента начинается изучение сознания как нейробиологического процесса, признание его приемлемым объектом для научного изучения и формирования концепции так называемого «C-word» (от англ. Consciousness - сознание). Отдельной важнейшей темой в изучении сознания стало изучение влияния на него различных лекарственных средств. При этом врачи анестезиологи-реаниматологи задавали ученым самые сложные вопросы. Сегодня мы уже знаем возможную

топографию действия обезболивающих, ингаляционных и внутривенных анестетиков. Механизмы действия многих препаратов уже известны, но очень многое все еще остается неисследованным. Например, основной вопрос анестезиологии - неясный механизм действия ингаляционных анестетиков.

Проект «Энигма»

«Энигма» («ENIGMA», от англ. загадка) - международное сотрудничество по исследованию генетической предрасположенности к заболеваниям головного мозга [9]. Проект был начат в 2009 году и в настоящее время является крупнейшим консорциумом по нейровизуализации в мире [10]. К 2015 году были проанализированы генетические данные и изображения головного мозга более 55 000 человек. Проект объединяет около 200 институтов в 37 странах по всему миру, в том числе 10 институтов из России. Основными направлениями его работы являются изучение влияния заболевания на мозг, факторы, замедляющие прогресс заболевания, и связь генетических особенностей с патологией мозга. Ученые концентрируются на наиболее проблемных заболеваниях мозга, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, биполярное расстройство, различные зависимости и нейроинфекции. Так, для болезни Альцгеймера было подсчитано, что отсрочка ее начала на 5 лет (возрастной сдвиг с 76 лет до 81 года) уменьшит на 50% количество больных, а отсрочка на 10 лет снизит количество больных на 75%.

В завершение хотелось бы отметить, что в изучении мозга и сознания сейчас стоит уделять большое внимание эволюции человеческого мозга, поскольку в ней могут быть скрыты ответы на многие вопросы. В течении миграции человечества за последние 40 000 лет произошли значительные изменения во всех органах и, естественно, в головном мозге. Поэтому изучение адаптационного мутационного процесса в мозге человека крайне важно для клинической практики, особенно в связи с тенденцией персонализированной медицины. Сам процесс восстановления мозга и реабилитация его функций, конечно, будут основываться на перечисленных данных генетической структуры, функционального взаимодействия и особенностей эволюции мозга. Сложность и многоэтажность синаптической системы определяют, что изучение мозга и сознания является серьезным вызовом для науки. По счастью, сейчас с развитием информационных технологий и получением огромных вычислительных мощностей мы приближаемся к понятию и разгадке неизведанного человеческого мозга.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1 Lecturer says ignorance is the cause of poverty. Available