ISSN 2226-079X

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

№2 2021

АТМОСФЕРА
Atmosphere

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

№ 2 2021

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

Заместители главного редактора:
О.С. Левин
И.В. Литвиненко
Е.Ю. Федотова

Редакционный совет:

Д.В. Артемьев
Е.В. Бриль
А.Б. Гехт
В.Л. Голубев
Н.Г. Жукова
З.А. Залялова
И.А. Иванова-Смоленская
С.А. Клюшников
М.Р. Нодель
О.Р. Орлова
Д.В. Похабов
Ю.А. Селивёрстов
А.А. Томский
Н.В. Федорова
Э.З. Якупов

Издание предназначено только для специалистов здравоохранения.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-71971 от 26 декабря 2017 г.

Адрес редакции: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел./факс: (495) 490-20-43, e-mail: sni@neurology.ru

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Обработка рисунков Я.И. Терешин. Корректура В.В. Сакович

Отпечатано в ООО “Группа Компаний Море”: 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; http://www.группаморе.рф/

Тираж 2500 экз. Цена свободная

© 2021 Некоммерческое партнерство “Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений”

© 2021 ООО “Издательское предприятие “Атмосфера”

Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании “Эбботт”

На первой странице обложки в узнаваемой позе, покрытый блестками как одним из его главных атрибутов, изображен популярный певец и композитор Нил Даймонд. За свою карьеру он выпустил 10 хитов, добиравшихся до вершины национального хит-парада, 38 песен, попадавших в десятку лучших, и продал более 130 млн. дисков, 40 из которых стали “золотыми”, 21 – “платиновым”, и 11 – “мультиплатиновыми”. Этот постер запечатлел Даймонда в 2017 г. во время мирового турне, приуроченного к 50-летию его творческого пути. Он успел объехать Америку и Европу, собирая на свои концерты десятки тысяч поклонников. К сожалению, третий этап этого турне – по Австралии и Новой Зеландии – пришлось отменить в связи с ухудшением физического состояния Нила и поставленным ему диагнозом болезни Паркинсона. Статья о карьере Нила Даймонда, отнюдь не усыпанной алмазами, его исканиях, песнях, болезни и ее преодолении представлена на стр. 27–32.

СОДЕРЖАНИЕ

Научные форумы

3 Обзор 72-й ежегодной встречи Американской академии неврологии (17–22 апреля 2021 г.)

Ю.А. Селивёрстов

Система координат

10 Межрегиональная школа здоровья “Благо жить” для семей с болезнью Гентингтона в Казани

З.А. Залялова, З.Г. Хаятова, Г.Р. Ильина, С.Э. Мунасипова, Д.М. Хасанова, Н.И. Багданова

Актуальные вопросы науки и практики

12 Энергетический метаболизм нейронов и возможности лечения нейродегенеративных заболеваний

Технологии

16 Новые возможности оценки функциональной активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии высокого разрешения

Г.Р. Уразгильдеева, Н.В. Пономарева

На острие науки

21 Рефераты

Жизнь и судьба

27 Трансформации и мотивации Нила Даймонда

Г.В. Ходасевич

DOI: 10.24412/2226-079X-2021-12340

Обзор 72-й ежегодной встречи Американской академии неврологии (17–22 апреля 2021 г.)

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Запланированная на 2020 г. 72-я ежегодная встреча Американской академии неврологии не состоялась – пандемия внесла свои коррективы в проведение многих знаковых для неврологов научно-практических мероприятий. Этот форум был проведен 17–22 апреля 2021 г. и прошел полностью в виртуальном формате. В связи с этим общее число сессий было сокращено, но все традиционные ключевые элементы программы остались. В этом обзоре мы коснемся наиболее актуальных тем в области двигательных расстройств и эпилепсии, которые были освещены на встрече.

Пленарная сессия, посвященная новинкам в области двигательных расстройств, началась с упоминания заметки от 2020 г. в журнале JAMA Neurology об иллюстрациях болезни Паркинсона (БП) в учебной и справочной литературе [1]. Традиционно в течение уже более 100 лет используются модификации образа пациента с этим заболеванием, созданного доктором Уильямом Говерсом еще в 1886 г. (рисунок), – немощный пожилой человек европеоидной расы в согбенной позе. Авторами заметки поднимается вопрос о назревшей необходимости пересмотра такого “учебного” образа, так как он не отвечает современным знаниям о гетерогенности БП относительно потенциального возраста дебюта, пола и расовой/этнической принадлежности пациентов с этим заболеванием. Авторы упоминаемой заметки ссылаются на данные крупного исследования, где было проанализировано 593 пациента с БП [2]. Поздний (после 70 лет) дебют имел место лишь у 39% больных, в то время как у 51% людей БП манифестировала в среднем возрасте (50–69 лет); в 10% случаев имела место БП с ранним началом (до 50 лет). Доминирование мужчин среди пациентов с этим заболеванием тоже в некоторой степени переоценено. Глобальные эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу сопоставимой заболеваемости среди мужчин (44,21 на 100 000 человеко-лет) и женщин (37,16 на 100 000 человеко-лет) [3]. Этому заболеванию подвержены люди всех рас и этнических принадлежностей. Наконец, немощность и глубокая инвалидизация больше не являются типичной чертой в образе среднестатистического пациента с БП – тяжелые “злокачественные” фенотипы наблюдаются лишь у 16%

Классическое изображение пациента с болезнью Паркинсона. Рисунок Уильяма Говерса, впервые воспроизведенный в издании: Gowers W.R. A Manual of Diseases of the Central Nervous System. V. II. London: J&A Churchill; 1886.

пациентов, и в классических случаях среднее время от постановки диагноза до появления первых падений, необходимости использовать инвалидное кресло или развития деменции составляет на сегодняшний день от 8,2 до 14,3 года [4]. Таким образом, морально устаревшие учебные иллюстрации вводят в заблуждение и создают неверные стереотипы о заболевании, искажая общественное восприятие БП и потенциально влияя на возможность более раннего выявления ее симптомов у различных людей. В этой связи назрела необходимость обновить визуальный ряд, иллюстрирующий БП в учебной медицинской литературе. Он должен включать в себя разных пациентов: молодых и пожилых, мужчин и женщин, физически активных и инвалидизированных, работающих и находящихся на пенсии.

Отдельное внимание было уделено развитию новых лекарственных форм и способов доставки противопаркинсонических препаратов. За прошедшие 1,5 года появились публикации об успешном применении сублингвального апоморфина (начало действия через 15 мин, максимальный эффект через 30 мин после применения), ингаляционного апоморфина (пиковая концентрация в плазме достигается спустя менее чем 3,5 мин после применения) и пластыря с ропиниролом (не менее эффективен и безопасен, чем пероральная форма). Кроме того, в реальную клиническую практику начинает входить опикапон – новый ингибитор катехол-О-метилтрансферазы, позволяющий уменьшить общую продолжительность периодов “выключения” в сутки на 58 мин.

Для леводопы, которая остается наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом, также разрабатываются новые лекарственные формы и пути введения, такие как системы для непрерывного подкожного введения (ND0612, ABBV-951) и ингаляционная форма (торговое название Инбриджа, зарегистрирована в США и Евросоюзе).

Продолжаются попытки повлиять на патофизиологические механизмы развития БП. Исследование PASADENA, в котором изучались безопасность и эффективность прасинезумаба (гуманизированное IgG1-моноклональное антитело к агрегированному α-синуклеину), не достигло своей первичной конечной точки (общий счет по частям I, II и III шкалы MDS-UPDRS (унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений)), однако как в активной группе, так и в группе плацебо в принципе не наблюдалось значимого прогрессирования заболевания за 52 нед; в настоящее время активна 2-я часть исследования, которая продлится еще 52 нед.

Еще один подход к борьбе с патологически конформированным α-синуклеином – активная иммунизация препаратом PD01A, содержащим олигопептид из остатков 8 аминокислот, который напоминает эпитоп в области С-конца α-синуклеина человека. Препарат показал хороший профиль безопасности, способность индуцировать выработку высокоселективных антител к олигомерным формам α-синуклеина; при этом титры антител коррелировали с изменением счета по части III шкалы MDS-UPDRS вплоть до 220-й недели исследования, а содержание олигомерной формы α-синуклеина в цереброспинальной жидкости у пациентов, получавших более высокую дозу препарата, снизилось на 51%, в то время как содержание общего α-синуклеина осталось прежним. Полученные данные, вероятно, лягут в основу планирования следующего, более крупного клинического исследования.

Еще одна интересная молекула – UCB0599 – является ингибитором мисфолдинга (патологической укладки) α-синуклеина. Это низкомолекулярное соединение для перорального приема, которое хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер. По данным исследования фазы 1b, UCB0599 показал в целом хорошую переносимость. В декабре 2020 г. этот препарат начал изучаться в рамках 18-месячного клинического исследования фазы 2.

Подход к модуляции нейровоспаления при БП также привлекает ученых. Клиническое

исследование TEAL фазы 2 препарата AKST4290, блокирующего связь эотаксина с рецепторами 3-го типа к хемокинам C-C и снижающего таким образом активность нейровоспаления, завершилось в 2021 г. Публикация его результатов и обсуждение перспектив препарата пациентов с БП ожидаются к концу текущего года.

Амброксол, являющийся шапероном, повышающим активность β-глюкоцереброзидазы и снижающим содержание α-синуклеина *in vitro* и *in vivo*, уже довольно долго изучается при БП – как классической, так и ассоциированной с гетерозиготными патогенными вариантами в гене *GBA1*. Амброксол способствует также транспорту β-глюкоцереброзидазы с нарушенным фолдингом в лизосомы. По данным открытого исследования с участием 18 пациентов, амброксол в дозе 1,26 г/сут хорошо переносился, проникал через гематоэнцефалический барьер, приводя при этом к повышению содержания в цереброспинальной жидкости α-синуклеина и усилению активности β-глюкоцереброзидазы как у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в *GBA1*, так и у пациентов с БП без патогенных вариантов в этом гене. Полученные данные требуют валидации и дальнейшего изучения в рамках более крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

Для *LRRK2*-ассоциированной БП также проводится поиск специфической терапии. В рамках исследования фазы 1 REASON в настоящее время изучаются безопасность, переносимость и фармакокинетика антисмыслового олигонуклеотида BIIB094, вводимого интратекально с целью снижения содержания в головном мозге киназы LRRK2 (дардарина). Еще в одном активном исследовании фазы 1 оценивается низкомолекулярный ингибитор дардарина для перорального приема под кодовым названием DNL151.

В феврале 2021 г. стало известно, что компании Voyager Therapeutics и Neurocrine Biosciences прекращают сотрудничество по разработке генной терапии БП. Это означает окончание программы клинической разработки VY-AADC01 – рекомбинантного векторного препарата на основе аденоассоциированного вируса 2-го типа, спроектированного для обеспечения синтеза декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, которая способствует преобразованию леводопы в дофамин. Этот препарат вводится в область скорлупы с обеих сторон при помощи МР-направленной инфузии (МР – магнитно-резонансный). По данным, полученным в течение 3 лет клинических исследований, применение VY-AADC01 у пациентов с БП позволило значительно снизить дозы противопаркинсонических препаратов, обеспечивало стабильную или даже лучшую двигательную функцию и качество жизни. Серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, зарегистрировано не было. Однако учитывая разрыв сотрудничества между двумя компаниями, дальнейшая судьба препарата представляется сомнительной.

Продолжают изучаться при БП и аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга. В основе гипотезы их применения лежит возможный иммуномодулирующий эффект. В рамках одноцентрового открытого исследования этого подхода были показаны безопасность и удовлетворительная переносимость однократного внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга пациентам с БП. Среди нежелательных реакций были отмечены дискинезии, артериальная гипертония и асимптомный хронический лимфоцитоз. При этом у пациентов, получивших наибольшую дозу клеток, было отмечено сокращение продолжительности периодов “выключения”.

По данным еще одного завершенного исследования, препарат нилотиниб (обладает способностью ингибировать тирозинкиназу кластерного региона точечного разрыва Абельсона [BCR-ABL]; предполагалось, что ингибирование этого типа тирозинкиназы способствует деградации α-синуклеина с патологической конформацией и стимулирует аутофагию) не показал эффективности при БП и не проникал через гематоэнцефалический барьер.

В плане симптоматического лечения интерес исследователей вновь вернулся к придопидину – модулятору D_3-, 5-HT_{1A}- и α-2C-адренорецепторов, который, как считается, способствует определенной стабилизации синаптического оборота дофамина. Текущее исследование фазы 2b (gLIDe) призвано изучить возможности этого препарата в коррекции леводопаиндуцированных дискинезий у пациентов с БП.

Продолжается разработка новых методов симптоматического лечения немоторных симптомов БП, а именно:

– агониста рецепторов следовых аминов 1-го типа (TAAR1) с активностью в отношении рецепторов 5-HT_{1A} под кодовым названием SEP-363856 для коррекции психоза;

– низкомолекулярного соединения IRL752 (усиливает нейротрансмиссию с участием норадреналина, дофамина и ацетилхолина в коре головного мозга) при когнитивных расстройствах;

– ампрелоксетина (ингибитора обратного захвата норадреналина) для лечения ортостатической гипотензии;

– мотиллиона (растительного препарата, обладающего антагонизмом по отношению к 5-HT_4- и D_2-рецепторам и не проникающего через гематоэнцефалический барьер) для коррекции желудочно-кишечных симптомов при БП.

Безусловно, на форуме обсуждались и новые данные о применении МР-направленного фокусированного ультразвука для лечения БП. Интересна информация о зависимости характера наблюдаемых улучшений при субталамотомии фокусированным ультразвуком от топографии разрушаемого участка субталамического ядра. При деструкции более ростральных его отделов у пациентов с БП отмечается уменьшение выраженности брадикинезии, разрушение латеральных отделов дает уменьшение тремора, а вентро-ростральных – мышечной ригидности.

В исследовании PD GENEration оценивались возможности и результаты широкого применения генетического тестирования на БП с использованием панели из 7 основных генов: *SNCA, PRKN, PINK1, PARK7, LRRK2, GBA* и *VPS35*. Сравнивались также 2 модели генетического консультирования по результатам тестирования: личная и удаленная. За 6 мес в исследование удалось набрать 289 пациентов. У 17% пациентов были выявлены те или иные патогенные варианты. При этом пациенты оказались в равной степени удовлетворены проведением генетической консультации как лично, так и удаленно.

На форуме было уделено внимание разработке и валидации биомаркеров БП, таких как уменьшенная толщина слоя нервных волокон по данным оптической когерентной томографии сетчатки (которая коррелирует с тяжестью заболевания), выявление патологического α-синуклеина в поднижнечелюстной слюнной железе и образцах биопсии кожи, а также повышение уровня легких цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости (коррелирующего с тяжестью двигательных нарушений и позволяющего предсказать изменения при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с йофлупаном [^{123}I]).

Атипичный паркинсонизм также был в фокусе интереса исследователей. Упомянутый ранее ампрелоксетин, как и атомоксетин (еще один ингибитор обратного захвата норадреналина, зарегистрирован в России и применяется при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей и взрослых), изучается в настоящее время у пациентов с мультисистемной атрофией для коррекции нейрогенной ортостатической гипотензии. Применение эпигаллокатехин-3-галлата не показало своей эффективности при мультисистемной атрофии и в 17% случаев сопровождалось явлениями гепатотоксичности. Антиоксидантная терапия с использованием инозин-5-монофосфата тоже оказалась неэффективной при этом заболевании.

Упомянутый ранее препарат PD01A для активной иммунизации к патологическому α-синуклеину изучался не только при БП, но и при мультисистемной атрофии, показав у

этой категории пациентов хорошую переносимость и устойчивый титр образуемых специфических антител. В настоящее время в активной фазе находится исследование по оценке ингибитора миелопероксидазы BHV-3241 при мультисистемной атрофии, цель которого – уменьшение активации микроглии и нейровоспаления.

Клинические исследования моноклональных антител к патологическому тау-белку (госуранемаб и тилавонемаб) при прогрессирующем надъядерном параличе были досрочно прекращены из-за неэффективности этих препаратов. В настоящее время в рамках открытого исследования фазы 2 изучается применение фазудила у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом. Фазудил является ингибитором Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), повышенная активность которой была показана в образцах головного мозга пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом и кортикобазальной дегенерацией.

У пациентов с эссенциальным тремором изучалось применение селективного модулятора кальциевых каналов Т-типа под названием CX-8998. Эти каналы регулируют активность нейронных связей между нижней оливой и мозжечком, а также таламокортикальных проекций. Их повышенная активность играет ключевую роль в генерации эссенциального тремора. По данным завершенного клинического исследования, применение CX-8998 приводило к значительному уменьшению дрожательного гиперкинеза у пациентов с умеренным и тяжелым эссенциальным тремором. Для лечения этого заболевания разрабатывается также пероральный препарат SAGE-324, являющийся нейроактивным стероидным положительным аллостерическим модулятором ГАМК-А-рецепторов. Активное действующее вещество связывается с синаптическими и экстрасинаптическими ГАМК-А-рецепторами, усиливая ингибирующее влияние ГАМКергической системы. Результаты исследования фазы 2 KINETIC показали, что применение SAGE-324 в дозе 60 мг приводит к уменьшению выраженности тремора, оцениваемого по шкале TETRAS, на 36%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головокружение и сонливость.

Продолжают изучаться возможности МР-направленного фокусированного ультразвука для лечения эссенциального тремора. На форуме были представлены результаты исследования, показавшего эффективность односторонней таламотомии фокусированным ультразвуком с уменьшением тремора в среднем на 73,94%. При этом у 48,7% пациентов улучшение имело 100% характер. Наиболее частыми нежелательными явлениями были шаткая походка, парестезии в пальцах и легкая гипестезия в губах/языке.

Для болезни Гентингтона текущий год ознаменовался серией неожиданных новостей. В марте 2021 г. было сообщено о прекращении исследований томинерсена (антисмысловой олигонуклеотид для аллельнеспецифичного ингибирования образования гентингтина), а также соединений WVE-120101 и WVE-120102 (антисмысловые олигонуклеотиды для аллельспецифичного ингибирования экспрессии мутантного гентингтина). Промежуточный плановый анализ данных исследования GENERATION-HD1 показал, что потенциальная польза от его применения не превышает потенциальные риски: в активных группах отмечалось такое же естественное прогрессирование болезни Гентингтона, как и в группе плацебо. При этом свою целевую функцию томинерсен выполнял: содержание гентингтина (как общего, так и мутантного) в цереброспинальной жидкости дозозависимо снижалось. Прием WVE-120101 и WVE-120102, напротив, как показали исследования PRECISION-HD1 и PRECISION-HD2, не приводил к снижению мутантного гентингтина в цереброспинальной жидкости. Интересно, что препарат придопидин, неудачно показавший себя в исследованиях Pride-HD и OPEN-Pride в отношении общего балла двигательных нарушений, вернулся в круг интересов специалистов по этому заболеванию – в 2021 г. стартовало исследование PROOFHD,

где первичной конечной точкой будет выступать уже степень функциональных нарушений у пациентов с болезнью Гентингтона.

Не так часто можно увидеть информацию о разработках новых методов лечения спиноцеребеллярных атаксий. На форуме были представлены результаты клинического исследования фазы 2b/3 по препарату трорилузол при спиноцеребеллярных атаксиях типов 1, 2, 3, 6, 7, 8 и 10. Трорилузол является пролекарством 3-го поколения, модулирующим глутаматную активность и снижающим содержание глутамата в синапсе. Он повышает обратный захват глутамата из синаптической щели за счет стимуляции экспрессии переносчиков возбуждающих аминокислот (например, EAAT2) в клетках глии. В качестве первичной конечной точки 96-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования выступал счет по шкале SARA. В активной группе скорость прогрессирования спиноцеребеллярной атаксии составила менее 0,5 балла за 2 года против более 2 баллов за 2 года в группе плацебо. Примечательно, что при временном прекращении приема трорилузола показатель SARA ухудшался на время паузы в терапии, а при восстановлении лечения вновь улучшался. Пациенты со спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа показали наибольшее улучшение на фоне терапии трорилузолом.

Довольно мало новостей на форуме касалось дистонии. Были, в частности, представлены результаты клинического исследования даксиботулотоксина А для лечения цервикальной дистонии. Даксиботулотоксин А представляет собой новую формуляцию высокоочищенного ботулотоксина типа А, содержащую патентованный стабилизирующий пептид RTP004. В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы 3 принял участие 301 пациент. Результаты показали безопасность и высокую эффективность этого ботулотоксина в дозах 125 и 250 ЕД для лечения цервикальной дистонии, при этом медиана длительности эффекта (была определена как период наступления снижения максимального эффекта более чем на 80%) составила 20,3–24,0 нед (около 5 мес). Таким образом, продолжительность действия даксиботулотоксина А выше, чем у зарегистрированных на сегодняшний день других формуляций ботулотоксина типа А.

Интересные темы обсуждались и в рамках эпилептологического направления, в частности портативные устройства для ношения с целью неинвазивного определения судорожных эпилептических приступов. В настоящее время в Евросоюзе зарегистрированы устройства Livassured NightWatch для определения ночных приступов на основе частоты сердечных сокращений и данных акселерометрии и Empatica Embrace2, который учитывает оценку электрокожной активности, температуры и акселерометрии. В США, помимо Empatica Embrace2, для детекции судорожных приступов зарегистрирован также Brain Sentinel SPEAC, который анализирует данные электромиографии. Кроме перечисленных устройств, в настоящее время разрабатывается немало других неинвазивных биосенсоров для ношения и регистрации эпилептических приступов, включая разнообразные браслеты (например, GeneActiv, Biofourmis Everion, FitBit InspireHR, Empatica E4) и одноканальные мини-устройства для записи электроэнцефалограмм (ЭЭГ) (EpiLog). Предлагаются и не столь миниатюрные устройства для детекции эпилептических приступов на основе оценки дыхания, видеодетекции судорог, а также оценки моргания при помощи специальных очков. Согласно опубликованным в 2021 г. практическим рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (ILAE), портативные устройства для ношения являются эффективными в точном определении генерализованных тонико-клонических приступов и приступов с фокальным дебютом, перешедших в билатеральные тонико-клонические судороги. Однако остается неясным и требует дальнейшего изучения, дает ли такая детекция клинически значимые результаты для пациентов.

Развивается также направление, связанное с оценкой инвазивных устройств мониторин-

га эпилептических приступов – как интракраниальных (NeuroPace RNS и Medtronic RC+S), так и подскальповых (UNEEG Subscalp EEG и Melbourne Epi-Minder Subscalp EEG). Было привлечено внимание к свежей публикации результатов 230-дневного мониторинга ЭЭГ при помощи подкожных электродов системой UNEEG Subscalp EEG [5]. Из 32 зарегистрированных по ЭЭГ приступов пациентом в своем электронном дневнике было отмечено лишь 22. При этом была выявлена определенная циркадианная (с кластером ранним утром с 7 до 9 ч) и 5-дневная цикличность электрографически определяемых приступов. Наличие у приступов определенных хронотипов было показано и в более масштабном ретроспективном когортном исследовании с участием 222 пациентов с фокальной эпилепсией, которым была установлена система NeuroPace RNS с имплантируемыми электродами для непрерывной интракраниальной записи ЭЭГ [6]. Эта система не только регистрирует ЭЭГ, но и позволяет на основании получаемых в режиме реального времени данных ЭЭГ осуществлять электростимуляцию для предотвращения развития эпилептического приступа. Исследователями были обнаружены циркадианные (89% пациентов) и многодневные (60%, что в 2–4 раза чаще, чем полагалось ранее) приступные циклы. Дополнительный анализ показал, что в основе многодневных циклов лежит активность эндогенных генераторов, а не действие факторов внешней среды. Кроме того, у 12% пациентов имелись цирканнуальные циклы (сезонное распределение) эпилептических приступов. Выявление подобной кластеризации приступов у конкретного пациента в ближайшем будущем может сыграть важную роль для предсказания индивидуального риска развития эпилептического приступа. Примечательно, что цикличность приступов можно обнаружить и по результатам анализа электронных дневников приступов, которые могут вести пациенты. По данным недавно опубликованного исследования, использование такого предиктивного подхода может значительно повысить шансы зафиксировать приступ при плановом видео-ЭЭГ-мониторинге [7]. Разработки персонализированной стратификации риска развития эпилептического приступа на основе анализа комплекса данных, получаемых при инвазивном ЭЭГ-мониторинге, ношении портативных устройств для неинвазивного мониторинга и различных клинических переменных, уже ведутся.

Следующая встреча Американской академии неврологии запланирована в Сиэтле (штат Вашингтон) в апреле 2022 г. Ожидается, что она пройдет в очно-заочном формате.

Список литературы

1. Armstrong MJ, Okun MS. Time for a new image of Parkinson disease. JAMA Neurology 2020 Nov;77(11):1345-6.
2. Mehanna R, Moore S, Hou JG, Sarwar AI, Lai EC. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders 2014 Mar;20(5):530-4.
3. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2016;46(4):292-300.
4. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. JAMA Neurology 2019 Apr;76(4):470-9.
5. Viana PF, Duun-Henriksen J, Glasstëter M, Dümpelmann M, Nurse ES, Martins IP, Dumanis SB, Schulze-Bonhage A, Freestone DR, Brinkmann BH, Richardson MP. 230 days of ultra long-term subcutaneous EEG: seizure cycle analysis and comparison to patient diary. Annals of Clinical and Translational Neurology 2021 Jan;8(1):288-93.
6. Leguia MG, Andrzejak RG, Rummel C, Fan JM, Mirro EA, Tcheng TK, Rao VR, Baud MO. Seizure cycles in focal epilepsy. JAMA Neurology 2021 Apr;78(4):454-63.
7. Karoly PJ, Eden D, Nurse ES, Cook MJ, Taylor J, Dumanis S, Richardson MP, Brinkmann BH, Freestone DR. Cycles of self-reported seizure likelihood correspond to yield of diagnostic epilepsy monitoring. Epilepsia 2021 Feb;62(2):416-25.

Межрегиональная школа здоровья “Благо жить” для семей с болезнью Гентингтона в Казани

З.А. Залялова, З.Г. Хаятова, Г.Р. Ильина, С.Э. Мунасипова, Д.М. Хасанова, Н.И. Багданова

ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Консультативно-диагностический центр экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии Республики Татарстан (Казань)

3 апреля 2021 г. в Казани состоялась Межрегиональная школа здоровья “Благо жить” для семей с болезнью Гентингтона. Международный центр помощи пациентам с орфанными заболеваниями “Редкие Люди” уже 6 лет успешно реализует данный проект в разных регионах России: встречи семей проводились в Москве, Санкт-Петербурге, Уфе, Нижнем Новгороде, Оренбурге, Новосибирске, Красноярске, Самаре, Оренбурге, Владивостоке и других городах. Школы проводятся в форме семинаров, на которых семьи с болезнью Гентингтона имеют возможность встретиться со специалистами и ознакомиться с самой полной информацией о заболевании, включая его диагностику, характер наследования, вопросы планирования семьи, методы лечения и реабилитации, а также получить социальную и психологическую поддержку. Помимо этого семьям предоставляются индивидуальные рекомендации по реабилитации и уходу за пациентами, дается возможность обратиться за консультацией к психологу.

В зале заседаний – деловая и одновременно дружеская, по-настоящему семейная атмосфера.

Встреча в Казани была организована совместно с Консультативно-диагностическим центром экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии Республики Татарстан, который оказывает специализированную консультативную и лечебную помощь пациентам с двигательными нарушениями. В рамках Школы здоровья руководитель Центра д.м.н., профессор З.А. Залялова и врачи Центра выступили в формате открытого диалога с семьями. Профессор З.А. Залялова открыла встречу приветственным словом. К.м.н. Г.Р. Ильина рассказала о генетике заболевания, путях наследования, вопросах планирования семьи и возможностях диагностики болезни Гентингтона, к.м.н. Д.М. Хасанова поделилась новейшими данными о разрабатываемых инновационных возможностях лечения болезни, к.м.н. С.Э. Мунасипова рассказала о важности и необходимости

немедикаментозной реабилитации и поддержании повседневной активности пациентов, а врач-невролог З.Г. Хаятова обсудила с семьями способы психологической и социальной поддержки пациентов и их близких.

Генеральный директор Международного центра помощи пациентам с орфанными заболеваниями “Редкие Люди” М.Н. Третьякова рассказала о работе, которую проводит организация, возможностях социальной, юридической и психологической поддержки, оказываемой семьям с редким (орфанным) диагнозом. Присутствующие с большим интересом прослушали лекции московских специалистов: психолога высшей категории и заслуженного учителя России Т.Н. Воробьевой, невролога и реабилитога А.С. Мендалиевой, эрготерапевта М.А. Гуковской. Многие гости Школы приняли участие в мастер-классе по кинезиологии и воспользовались возможностью получить консультацию психолога.

Благодаря семинару семьи получили практические рекомендации по преодолению больными повседневных трудностей, расширили пространство личной и общественной социализации.

Проект Школы здоровья “Благо жить” направлен на формирование модели социального сопровождения больных с тяжелыми хроническими прогрессирующими заболеваниями из группы орфанных. Подход к оказанию помощи таким больным носит комплексный характер, с учетом многомерности недуга, он затрагивает не только медицинские, но прежде всего психологические и социальные стороны болезни. Проект помогает укрепить взаимоотношения внутри семьи, объединить людей, страдающих от тяжелых психоневрологических патологий, и их близких в одно большое сообщество. Реализация проекта стала возможной благодаря поддержке Фонда президентских грантов, большому труду коллектива и волонтеров организации “Редкие Люди” и специалистам казанского Консультативно-диагностического центра экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии Республики Татарстан.

Профессор Зулейха Абдуллазяновна Залялова выступает с приветственным словом.

Невролог Сабина Эльдаровна Мунасипова рассказывает о важности немедикаментозной реабилитации при болезни Гентингтона.

Марина Николаевна Третьякова знакомит участников Школы с деятельностью возглавляемой ею организации “Редкие Люди”.

Энергетический метаболизм нейронов и возможности лечения нейродегенеративных заболеваний

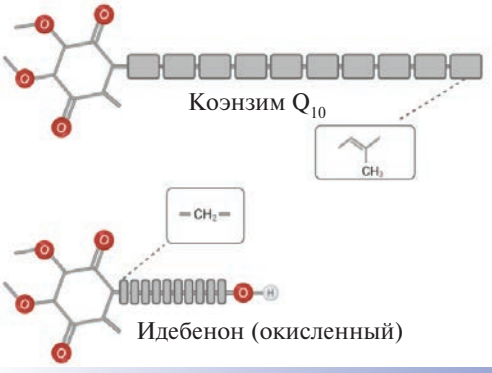
Нейроны – уникальные клетки с наиболее энергозависимым типом метаболизма, который обеспечивается главным образом за счет окислительного фосфорилирования. Этому способствуют несколько особенностей нейронов, делающих их основной мишенью патологического процесса при нарушениях функции митохондрий: обилие процессов с большими затратами энергии (поддержание мембранного потенциала, нейротрансмиссия, аксональный транспорт и т.д.); высокое содержание ионов Fe и полиненасыщенных жирных кислот (активация перекисного окисления липидов) при дефиците антиоксидантных субстратов (глутатион и др.); постмитотическая природа (отсутствие клеточных делений с их характерной мембранной динамикой способствует накоплению дефектов митохондриальной ДНК и формированию патологических белковых включений) [1, 2]. Не случайно мозг, составляя лишь около 2% массы тела, потребляет до 20% поступающего в организм кислорода.

Митохондриальная недостаточность с дефицитом клеточной энергетики – важнейшее звено молекулярного патогенеза наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний человека. Об этом свидетельствует раннее снижение интенсивности метаболизма глюкозы в различных отделах мозга (по данным позитронно-эмиссионной томографии) и повышение уровня лактата (по данным МР-спектроскопии) при болезнях Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона, мультисистемной атрофии, обнаружение дефекта I комплекса дыхательной цепи в нейронах черной субстанции и ряде периферических тканей у пациентов с болезнью Паркинсона, а также воспроизведение основных клинико-морфологических характеристик паркинсонизма при воздействии “митохондриальных” токсинов (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), 6-гидроксидофамина, ротенона, параквата) [3]. Характерно, что из 20 известных генов семейных форм болезни Паркинсона около половины (*PRKN, DJ-1, PINK1, LRRK2, ATP13A2, HTRA2, VPS13C* и др.) кодируют синтез белков, участвующих в биогенезе митохондрий или в окислительно-восстановительных реакциях [2, 4]. При болезнях Паркинсона, Альцгеймера и других нейродегенеративных патологиях описаны также дефекты митохондриальной ДНК в нейронах ядер-мишеней центральной нервной системы [5].

Ключевое значение в патогенезе болезней Паркинсона и Альцгеймера в настоящее время придается нарушению митофагии – особой разновидности аутофагии, направленной на обезвреживание и удаление продуктов поврежденных митохондрий [6]. Так, при *PARK2*-ассоциированной наследственной форме болезни Паркинсона в нейронах с дефектным белком паркином (продуктом гена *PARK2*) нарушается процесс “узнавания” и мечения подлежащих деградации митохондриальных субстратов [7]. Снижение уровня паркина с угнетением паркин-индуцированной митофагии наблюдается также у пациентов с болезнью Альцгеймера и на моделях этого заболевания у животных [8, 9]. Важным звеном митофагии является белок Sirt3, участвующий в формировании лизосом; в нейронах у трансгенных мышей “альцгеймеровской” линии APP/PSI было показано, что экспрессия Sirt3 снижена [10]. Есть данные о нарушении различных звеньев митофагии и при других нейродегенеративных заболеваниях, что сопровождается закономерным нарушением эффективности клеточного энергетического метаболизма [11].

С целью коррекции митохондриальной дисфункции при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях исследовались многие соединения, воздействующие на разные уровни энергетического метаболизма: янтарная кислота, креатин, α-токоферол, синтетические аналоги глутатиона и другие антиоксиданты, карнитин, коэнзим Q_{10} и т.д. Так, при болезни Паркинсона активно исследовался креатин, уменьшающий в эксперименте МФТП-индуцированную гибель дофаминергических нейронов. В клинических исследованиях было показано, что в дозе 10 г/сут креатин хорошо переносится и отсрочивает время назначения симптоматической терапии у нелеченых пациентов с болезнью Паркинсона [12]. Ряд работ был посвящен и исследованию коэнзима Q_{10} (убихинона) – препарата, который характеризуется комплексным действием: он облегчает транспорт электронов от комплекса I к комплексу III дыхательной цепи, способствует мобилизации субстратов цикла Кребса, обладает антиоксидантными свойствами. C.W. Shults et al. показали дозозависимый эффект коэнзима Q_{10} (300, 600 и 1200 мг/сут) в отношении замедления прогрессирования болезни Паркинсона в ее ранней стадии [13]. Несколько последующих сообщений о применении коэнзима Q_{10} при болезни Паркинсона носили противоречивый характер, однако возможный нейропротективный эффект был подтвержден для высоких доз препарата – до 2400 мг/сут [14].

Одной из вероятных причин разнонаправленности результатов применения коэнзима Q_{10} при болезни Паркинсона может быть плохая биодоступность препарата для клеточных и митохондриальных мембран при его системном введении. В связи с этим в последнее время значительное внимание привлекает синтетический короткоцепочечный аналог природного коэнзима Q_{10} – идебенон (Нобен) [15]. Данный препарат обладает преимуществами по сравнению с гидрофобными антиоксидантами (например, витамином Е), так как он напрямую восстанавливает супероксидные радикалы. Как видно на рисунке, по сравнению с природным коэнзимом Q_{10} идебенон имеет существенно меньшие размеры и, в частности, менее разветвленную боковую цепь, обладает меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью. Показано, что короткая молекула идебенона легко проходит через мембраны, включая структуры гематоэнцефалического барьера. Свойства идебенона как биологически активного соединения включают активацию дыхательного пути митохондрий, антиоксидантное действие, ингибирование процессов апоптоза, стимуляцию выработки нейротрофических факторов, а также модулирующий эффект в отношении ряда центральных нейротрансмиттеров – ацетилхолина, серотонина, дофамина.



Схематичное сопоставление структуры молекул коэнзима Q_{10} и идебенона.

При атаксии Фридрейха – наиболее распространенной форме спиноцеребеллярных дегенераций, обусловленной патологией митохондриального железосвязывающего белка фратаксина, – применение идебенона в дозе 5 и 10 мг/кг в сутки продемонстрировало кардиопротективную эффективность препарата и уменьшение биохимических маркеров оксидантного стресса [16]. Более того, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с атаксией Фридрейха был зарегистрирован дозозависимый эффект в отношении не только сердца, но и неврологической симптоматики при применении препарата в дозе 15 и 45 мг/кг в течение 6 мес [17].

Большое число работ было посвящено изучению эффективности идебенона при деменциях и синдроме умеренных когнитивных расстройств. У пациентов с болезнью Альцгеймера (всего в плацебоконтролируемые исследования продолжительностью от 6 мес до 2 лет вошло свыше 1500 пациентов, получавших препарат в дозе от 90 до 360 мг/сут) выявлен отчетливый дозозависимый положительный эффект в отношении высших функций и повседневной активности [18–21]. При легкой и умеренной тяжести альцгеймеровской деменции идебенон в плацебоконтролируемом исследовании оказался более эффективным, чем ингибитор ацетилхолинэстеразы такрин [22]. Более того, по мнению ряда авторов, есть основания обсуждать влияние идебенона на течение болезни Альцгеймера (возможный нейропротективный эффект, нуждающийся в подтверждении) [23, 24]. У пациентов с посттравматическими и другими по своему генезу когнитивными расстройствами идебенон в дозе 90 мг/сут способствовал улучшению краткосрочной и оперативной памяти, повышению внимания и скорости сенсомоторных реакций [25, 26].

Идебенон характеризуется дозозависимым ингибиторным эффектом в отношении метаболизма арахидоновой кислоты в астроцитах, в том числе через ингибирование фермента циклооксигеназы [27]. С учетом того, что арахидоновая кислота является важнейшим триггером воспалительных реакций, вышеуказанное свойство идебенона очень значимо для патогенетического лечения нейродегенеративных заболеваний. Действительно, в последние годы нейроиммунным механизмам придается ключевое значение в инициации наиболее ранних реакций нейродегенеративного каскада [28–30]. Так, уже в латентной и ранней клинической стадиях болезни Паркинсона у пациентов определяется системный α-синуклеинспецифичный Т-клеточный ответ, который, по-видимому, формируется за много лет до диагностики моторной стадии заболевания [31]. Показано, что агрегация α-синуклеина в веществе мозга способствует активации микроглии при болезни Паркинсона, а в нигральных нейронах выявляется значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, источником которых являются глиальные клетки, причем эти процессы усиливаются под действием некоторых “паркинсонических” мутаций [28, 30]. Не случайно воздействие на нейроиммунное воспаление рассматривается как один из наиболее перспективных подходов к ранней патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний [29].

Данные многочисленных экспериментальных исследований последних лет позволили переосмыслить свойства идебенона, который ранее считался “чистым” антиоксидантом и аналогом коэнзима Q_{10}. Сегодня стало понятно, что идебенон – уникальная нейромодуляторная молекула с комплексным, поливалентным действием [15]. Поэтому N. Gueven et al. предполагают, что в ближайшее время идебенон может стать объектом новых клинических исследований с расширением спектра показаний к применению препарата.

Список литературы

1. Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Annals of Neurology 1995 Sep;38(3):357-66.
2. Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, Lei Chen L, Zhang PP. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease. Frontiers in Aging Neuroscience 2018 Apr;10:109.
3. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2015;20(4):4-13.
4. Trancikova A, Tsika E, Moore DJ. Mitochondrial dysfunction in genetic animal models of Parkinson’s disease. Antioxidants & Redox Signaling 2012 May;16(9):896-919.
5. Иллариошкин С.Н. Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы. Нервные болезни 2012;1:34-8.
6. Bakula D, Scheibye-Knudsen M. MitophAging: mitophagy in aging and disease. Frontiers in Cell and Developmental Biology 2020 Apr;8:239.
7. Gao F, Yang J, Wang D, Li C, Fu Y, Wang H, He W, Zhang J. Mitophagy in Parkinson’s disease: pathogenic and therapeutic implications. Frontiers in Neurology 2017 Oct;8:527.
8. Coffey EE, Beckel JM, Laties AM, Mitchell CH. Lysosomal alkalization and dysfunction in human fibroblasts with the Alzheimer’s disease-linked

presenilin 1 A246E mutation can be reversed with cAMP. Neuroscience 2014 Mar;263:111-24.
9. Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's Disease. Cells 2019 May;8(5):488.
10. Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. Free Radical Biology & Medicine 2013 Oct;63:222-34.
11. Yan X, Wang B, Hu Y, Wang S, Zhang X. Abnormal mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. Frontiers in Cellular Neuroscience 2020 Jun;14:138.
12. Hung AY, Schwarzschild MA. Clinical trials for neuroprotection in Parkinson's disease: overcoming angst and futility? Current Opinion in Neurology 2007 Aug;20(4):477-83.
13. Rockenstein E, Mallory M, Hashimoto M, Song D, Shults CW, Lang I, Masliah E. Differential neuropathological alterations in transgenic mice expressing alpha-synuclein from the platelet-derived growth factor and Thy-1 promoters. Journal of Neuroscience Research 2002 Jun;68(5):568-78.
14. Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. Annals of Neurology 2013 Sep;74(3):337-47.
15. Gueven N, Ravishankar P, Eri R, Rybalka E. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant. Redox Biology 2021 Jan;38:101812.
16. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rötig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. The Lancet 1999 Aug;354(9177):477-9.
17. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. Archives of Neurology 2010 Aug;67(8):941-7.
18. Gutzmann H, Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. In: Alzheimer's disease – from basic research to clinical applications. Gertz HJ, Arendt T, editors. Wien; New York: Springer; 1998: 301-10.
19. Gillis JC, Benefield P, McTavish D. Idebenone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in age-related cognitive disorders. Drugs & Aging 1994 Aug;5(2):133-52.
20. Weyer G, Babej-Dölle RM, Hadler D, Hofmann S, Herrmann WM. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. Neuropsychobiology 1997;36(2):73-82.
21. Voronkova KV, Meleshkov MN. Use of noben (idebenone) in the treatment of dementia and memory impairments without dementia. Neuroscience and Behavioral Physiology 2009 Jun;39(5):501-6.
22. Gutzmann H, Kühl KR, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. Pharmacopsychiatry 2002 Jan;35(1):12-8.
23. Jelic V, Palmer K, Winblad B. Mild cognitive impairment: unanswered questions and future directions. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum 2003 Feb;107(Suppl 179):100-1.
24. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. The New England Journal of Medicine 1999 Nov;341(22):1670-9.
25. Краснов В.Н., Музыченко А.П., Милопильская И.М., Морозова М.А., Вельтищев Д.Ю. Новый нейрометаболический церебропротектор идебенон: перспективы применения в психиатрии. Социальная и клиническая психиатрия 2000;10(1):61-3.
26. Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З., Бородин В.И., Аведисова А.С. Психофизиологическая характеристика действия нобена. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. Психиатрия и психофармакотерапия 2004;6(4):197-9.
27. Civenni G, Bezzi P, Trotti D, Volterra A, Racagni G. Inhibitory effect of the neuroprotective agent idebenone on arachidonic acid metabolism in astrocytes. European Journal of Pharmacology 1999 Apr;370(2):161-7.
28. Moehle MS, Webber PJ, Tse T, Sukar N, Standaert DG, DeSilva TM, Cowell RM, West AB. LRRK2 inhibition attenuates microglial inflammatory responses. The Journal of Neuroscience 2012 Feb;32(5):1602-11.
29. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, Seibler P, Klein C, West A, Tansey MG. Genetic and environmental factors in Parkinson's disease converge on immune function and inflammation. Movement Disorders 2021 Jan;36(1):25-36.
30. Magnusen AF, Hatton SL, Rani R, Kumar Pandey M. Genetic defects and pro-inflammatory cytokines in Parkinson's disease. Frontiers in Neurology 2021 Jun;12:636139.
31. Lindestam Arlehamn SC, Dhanwani R, Pham J, Kuan R, Frazier A, Dutra JR, Phillips E, Mallal S, Roederer M, Marder KS, Amara AW, Standaert DG, Goldman JG, Litvan I, Peters B, Sulzer D, Sette A. α-Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. Nature Communications 2020 Apr;11(1):1875.

DOI: 10.24412/2226-079X-2021-12341

Новые возможности оценки функциональной активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии высокого разрешения

Г.Р. Уразгильдеева, Н.В. Пономарева

ФГБНУ "Научный центр неврологии" (Москва)

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – метод, используемый для регистрации электрической активности мозга с помощью электродов, размещенных на коже головы. Термин был предложен Гансом Бергером, который записал первую ЭЭГ у человека в 1929 г. и впервые описал α- и β-волны и их изменения при функциональных пробах и патологических изменениях в мозге [1].

При регистрации ЭЭГ отмечаются помехи (артефакты), которые могут иметь физиологическое происхождение (глазные, мышечные, электрокардиографические и другие артефакты) или происходить от технических факторов (движение электрода, кабеля, наводка от питающей электрической сети и т.д.). После получения сигнала артефакты должны быть идентифицированы и удалены с помощью методов, основанных на автоматическом или визуальном обнаружении [2].

Пространственное разрешение ЭЭГ зависит от количества используемых электродов и их расположения на коже головы. Наиболее распространенная схема – международная система 10–20, обычно состоящая из 21 электрода [3], но возможны и другие варианты [4, 5]. В настоящее время на практике может регистрироваться ЭЭГ с использованием 256 электродов и даже большего их количества – **ЭЭГ высокого разрешения**. Весьма перспективным методом нейровизуализации является ЭЭГ высокого разрешения с использованием современных алгоритмов обработки сигналов [6].

ЭЭГ-активность включает колебания различной частоты. Частотные диапазоны δ-, τ-, α-, β- и γ- имеют различное нейрофизиологическое значение. Анализ источников ЭЭГ определенного частотного диапазона может быть использован для определения областей мозга, которые активируются при различных интеллектуальных и других функциональных нагрузках. Данные недавно проведенных исследований показали качественно бо́льшую информативность ЭЭГ высокого разрешения в отслеживании изменений источников функциональной активности мозга во время выполнения различных задач, а также в анализе вызванной активности и функциональной коннективности мозга в норме и при патологии [7, 8]. Получены результаты, свидетельствующие о преимуществах использования ЭЭГ высокого разрешения при эпилепсии (в том числе для локализации эпилептического очага), а также при нейродегенеративных заболеваниях (изучение когнитивных нарушений и др.) [8]. Новые данные показывают, что ЭЭГ высокого разрешения способна не только оценивать состояние коры головного мозга, но и захватывать подкорковые структуры, что делает значимым данную технологию в изучении экстрапирамидных заболеваний и расстройств движений [9, 10].

Локализация источника ЭЭГ

Обратная задача ЭЭГ состоит в определении локализации источников сигналов по измеренным потенциалам на поверхности головы. Это позволяет давать достаточно точную топографическую оценку показателям ЭЭГ, т.е. связывать изменения ЭЭГ с состоянием конкретных структур мозга. В идеале решение обратной задачи ЭЭГ должно позволять локализовать источник патологической активности и, как следствие, выявлять пораженную структуру по регистрируемым паттернам ЭЭГ [11]. Существует множество специальных алгоритмов для решения обратной задачи ЭЭГ: MNE, wMNE [12], Loreta [13], MCE [14], FOCUSS [15], использующих различные предположения о свойствах распределенной по коре активности. Алгоритмы для решения обратной задачи ЭЭГ могут быть разделены на две основные группы – с использованием параметрических и непараметрических методов. Для параметрических методов предполагается, что источники ЭЭГ-сигналов немногочисленны, их локализация и ориентация неизвестна и число диполей выбирается априорно. В последние годы эти алгоритмы заменяются непараметрическими методами, которые предполагают, что ряд источников с фиксированной локализацией распределены в мозговом объеме (модели с распределенными источниками).

Одной из наиболее часто используемых технологий для определения местоположения источников ЭЭГ стал алгоритм LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography). Алгоритм LORETA, выпущенный в 1994 г., является инновационным методом в области нейровизуализации, имеющим высокое временно́е разрешение. LORETA позволяет выполнить трехмерную реконструкцию распределения электрической активности мозга на основе линейного решения обратной задачи ЭЭГ [13]. В этой программе мозг представлен в виде трехмерной сетки, состоящей из 2394 вокселей с пространственным разрешением 7 мм. LORETA использует сферическую модель головы, зарегистрированную в атласе человеческого мозга J. Talairach, P. Tournoux [16]. LORETA имеет относительно низкое пространственное разрешение, поскольку создает размытые изображения, сохраняя местоположение максимальной активности, но с определенной дисперсией. Тем не менее средняя ошибка локализации в данной программе составляет одну ячейку сетки. По сравнению с другими методами решения обратной задачи LORETA показывает наибольшую точность в локализации глубоких нейрональных источников [17]. Метод также используется для анализа различных видов функциональной коннективности мозга – оценки функциональных связей между различными областями на основе сопряженной вариации активности в этих областях, что дает возможность оценивать состояние нейросетей в норме и при патологии.

Ограничения ЭЭГ высокого разрешения

Алгоритм определения источников ЭЭГ, количество диполей и электродов имеют решающее значение для определения источников ЭЭГ-активности. В частности, небольшое количество диполей приведет к более низким пространственному разрешению и точности определения местоположения, что, очевидно, сделает полученное решение более подверженным неправильной интерпретации, но потребует меньше памяти и вычислительного времени [12].

Не менее важно расположение электродов, связанное с моделью головы, а также то, насколько согласовано выравнивание электродов с фактическим положением электродов во время записи ЭЭГ. В связи с этим небольшие смещения во время вычислительного моделирования могут привести к неточным решениям [18]. Для правильного выполнения оцифровки электродов и исключения ошибок регистрации из анализа используются 3D-сканеры. Этот метод получил название фотограмметрии [19]. Тем не менее такие системы часто очень дороги, а юстировка электродов выполняется в интерактивном режиме [20]. Также необходимо учитывать, что правильные

расчеты при выполнении обратной задачи ЭЭГ основываются на значениях проводимости, которые предоставляются в моделях головы [18]. В этой связи анатомическая магнитно-резонансная томография (МРТ) может способствовать правильному решению прямой (и, как следствие, обратной) задачи, поскольку для вычисления локализации источника необходима информация о толщине и проводимости каждой ткани головы [12]. По этой причине метод МРТ оптимально использовать для реконструкции индивидуальной модели головы [21, 22]. Однако в некоторых случаях использование МРТ ограничено или модель головы не может быть создана из-за аномалий и повреждений головного мозга, таких как церебральные пороки развития или опухоли. В этих условиях могут использоваться уже существующие шаблонные решения, такие как стандартизированные модели головы, хотя результаты при этом могут быть неточными [23].

Существенным фактором, который должен учитываться при расчетах локализации источника ЭЭГ, является чувствительность показателей ЭЭГ к артефактам различного происхождения. Артефакты довольно сильно влияют на точность решения обратной задачи ЭЭГ, создавая “призрачные” источники, либо даже полностью смещают прогнозируемые области активности мозга. В этом контексте получаемые результаты могут вводить в заблуждение и представлять риски для безопасности пациентов, особенно в отношении дооперационного планирования и оценки локализации эпилептических очагов. Для решения всех обозначенных проблем было предложено несколько методов специальной обработки сигналов, например независимый компонентный анализ [24].

Использование ЭЭГ высокого разрешения с программой LORETA в научной и клинической практике

Совместное применение многоканальной ЭЭГ и программы LORETA может быть использовано для более точной характеристики иктальной активности, латерализация которой может быть затруднена при использовании стандартной ЭЭГ. Точная латерализация и локализация эпилептогенного очага помогают оптимизировать и индивидуализировать варианты фармакологического и хирургического лечения [25].

Применение ЭЭГ высокого разрешения с программой LORETA возможно и при нейродегенеративных заболеваниях [26]. Этот метод используют для оценки прогрессирования болезни Альцгеймера и для прогноза ее течения, поскольку функциональная активность мозга, связанная с когнитивными функциями, обычно меняется по мере прогрессирования болезни [8, 27, 28]. В частности, показано, что у пациентов с быстро прогрессирующей болезнью Альцгеймера наблюдается значительное снижение синхронизации в левой лобно-височной коре [29]. Эти и другие результаты свидетельствуют о перспективности ЭЭГ в качестве потенциального нейрофизиологического биомаркера болезни Альцгеймера.

В исследовании G. Dawson et al. были выявлены различия в ЭЭГ между двумя группами младенцев – одна с высоким, а другая с низким риском развития расстройства аутистического спектра [30]. Результаты демонстрируют эффективность ЭЭГ высокого разрешения в выявлении возможных ранних биомаркеров данного заболевания.

Исследования когнитивных вызванных потенциалов (или потенциалов, связанных с событиями) с использованием большого количества каналов и методов локализации источников полезны для оценки процессов реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой. В работе C. Hudac et al. представлены данные, которые позволяют оценивать влияние ранней нейрооптометрической реабилитации при посттравматическом синдроме нарушения зрения, синдроме “сдвига средней линии зрения” и других подобных отклонениях [31].

В исследовании D. Cruse et al. ЭЭГ высокого разрешения помогла продемонстрировать,

что некоторые пациенты, у которых первоначально было диагностировано вегетативное состояние, понимают обращенную речь и даже могут следовать инструкциям [32]. Поскольку аппаратура для регистрации ЭЭГ портативна и относительно недорога, эта работа показывает многообещающую возможность использования метода для оценки критических состояний непосредственно у постели больного.

Заключение

Низкое пространственное разрешение стандартной ЭЭГ – одно из главных ее ограничений, которое затрудняет визуализацию и понимание точного анатомического соответствия с наблюдаемыми источниками сигнала. Используя большое количество дополнительных электродов, многоканальная ЭЭГ обеспечивает высокое пространственное разрешение как при визуальном анализе, так и при анализе источника сигнала. В течение последних двух десятилетий одним из наиболее часто используемых алгоритмов для определения локализации источников стал метод LORETA. Перспективным методом нейровизуализации, который может быть использован для более точного анализа функциональной активности мозга в норме и при различных формах патологии, является ЭЭГ высокого разрешения.

Список литературы

1. Berger HG. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1929 Dec;87(1):527-70.
2. Islam MK, Rastegarnia A, Yang Z. Methods for artifact detection and removal from scalp EEG: a review. Clinical Neurophysiology 2016 Nov;46(4-5):287-305.
3. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1958;10:371-5.
4. Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities. American Journal of EEG Technology 1985;25(2):83-92.
5. Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. Clinical Neurophysiology 2001 Apr;112(4):713-9.
6. High-resolution EEG. In: Clinical neurophysiology: basis and technical aspects. Levin K, Chauvel P, editors. Handbook of clinical neurology series. Vol. 160. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2019.
7. Kim YY, Lee B, Shin YW, Kwon JS, Kim MS. Activity of left inferior frontal gyrus related to word repetition effects: LORETA imaging with 128-channel EEG and individual MRI. NeuroImage 2006 Feb;29(3):712-20.
8. Tsolaki AC, Kosmidou V, Kompatsiaris IY, Papadaniil C, Hadjileontiadis L, Adam A, Tsolaki M. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach. Neurobiology of Aging 2017 Jul;55:190-201.
9. Seeber M, Cantonas LM, Hoevels M, Sesia T, Visser-Vandewalle V, Michel CM. Subcortical electrophysiological activity is detectable with high-density EEG source imaging. Nature Communications 2019 Feb;10(1):753.
10. Andersen LM, Jerbi K, Dalal SS. Can EEG and MEG detect signals from the human cerebellum? NeuroImage 2020 Jul;215:116817.
11. Общая электроэнцефалография. Под ред. Александрова М.В. СПб.: Стратегия будущего; 2017. 117 с.
12. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. Medical & Biological Engineering & Computing 1994 Jan;32(1):35-42.
13. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. International Journal of Psychophysiology 1994 Oct;18(1):49-65.
14. Matsuura K, Okabe Y. Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem. IEEE Transaction on Biomedical Engineering 1995 Jun;42(6):608-15.
15. Gorodnitsky I, George J, Rao B. Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1995 Oct;95(4):231-51.
16. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. New York, NY: Theime Medical Publishers; 1988. 122 p.

17. Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. International Journal of Bioelectromagnetism 1999;1(1):75-86.
18. Akalin Acar Z, Makeig S. Effects of forward model errors on EEG source localization. Brain Topography 2013 Jul;26(3):378-96.
19. Homölle S, Oostenveld R. Using a structured-light 3D scanner to improve EEG source modeling with more accurate electrode positions. Journal of Neuroscience Methods 2019 Oct;326:108378.
20. Hnazaee FM, Khachatryan E, Van Hulle MM. Semantic features reveal different networks during word processing: an EEG source localization study. Frontiers in Human Neuroscience 2018 Dec;12:503.
21. Lee WH, Liu Z, Mueller BA, Lim K, He B. Influence of white matter anisotropic conductivity on EEG source localization: comparison to fMRI in human primary visual cortex. Clinical Neurophysiology 2009 Dec;120(12):2071-81.
22. Rimpiläinen V, Koulouri A, Lucka F, Kaipio JP, Wolters CH. Improved EEG source localization with Bayesian uncertainty modelling of unknown skull conductivity. NeuroImage 2019 Mar;188:252-60.
23. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S, Pollo C, Schaller K, Michel CM, Seeck M. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. Brain 2011 Oct;134(Pt 10):2887-97.
24. Delorme A, Sejnowski T, Makeig S. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. NeuroImage 2007 Feb;34(4):1443-9.
25. Stoyell SM, Wilmskoetter J, Dobrota MA, Chinappen DM, Bonilha L, Mintz M, Brinkmann BH, Herman ST, Peters JM, Vulliemoz S, Seeck M, Hämäläinen MS, Chu CJ. High-density EEG in current clinical practice and opportunities for the future. Journal of Clinical Neurophysiology 2021 Mar;38(2):112-23.
26. Zhou J, Liu S, Ng KK, Wang J. Applications of resting-state functional connectivity to neurodegenerative disease. Neuroimaging Clinics of North America 2017 Nov;27(4):663-83.
27. Hata M, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease – an eLORETA study. Clinical Neurophysiology 2016 Feb;27(2):1269-78.
28. La Foresta F, Morabito FC, Marino S, Dattola S. High-density EEG signal processing based on active-source reconstruction for brain network analysis in Alzheimer's disease. Electronics 2019 Sep;8(9):1031.
29. Knyazeva MG, Carmeli C, Khadivi A, Ghika J, Meuli R, Frackowiak RS. Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging 2013 Mar;34(3):694-705.
30. Dawson G, Jones EJ, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, Kamara D, Murias M, Greenson J, Winter J, Smith M, Rogers SJ, Webb SJ. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2012 Nov;51(11):1150-9.
31. Hudac C, Kota S, Nedrow J, Molfese DL. Neural mechanisms underlying neurooptometric rehabilitation following traumatic brain injury. Eye and Brain 2012 Jan;4:1-12.
32. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Fernández-Espejo D, Bekinschtein TA, Pickard JD, Laureys S, Owen AM. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. Neurology 2012 Mar;78(11):816-22.

Рефераты

Отдаленные последствия COVID-19 при болезни Паркинсона

Известно, что ближайшими последствиями перенесенной коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) при болезни Паркинсона (БП) являются ухудшение моторных и немоторных симптомов, более высокая смертность у лиц с развернутой стадией заболевания и коморбидностью, общая слабость. Обозреваемое исследование посвящено оценке долгосрочных последствий инфекции, вызванной SARS-CoV-2, – так называемой "длительной COVID" (Национальный институт здоровья в Лондоне определил *постковидный синдром* как "признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции COVID-19, продолжаются более 12 нед и не объясняются альтернативным диагнозом"). Была изучена распространенность постковидного синдрома у 27 пациентов с БП, перенесших COVID-19, в нескольких центрах в Великобритании, Италии, Румынии и Мексике с начала марта 2020 г. по настоящее время. Поскольку некоторые симптомы после COVID-19 могут быть частью клинической феноменологии БП, авторы учитывали при анализе только те проявления, которые впервые возникли после подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 или проявлялись как острое/подострое обострение ранее существовавшего стабильного симптома. В изученной серии у 23 пациентов (85,2%) с БП развились те или иные симптомы после COVID-19. Наиболее частыми долгосрочными эффектами COVID-19 были ухудшение двигательной функции (51,9%) и увеличение суточной дозы леводопы (48,2%), далее следовали утомляемость (40,7%), когнитивные нарушения (22,2%) (включая замедление психических процессов, нарушения концентрации и памяти) и расстройства сна (22,2%). В целом эти симптомокомплексы совпадают с проявлениями "длительной COVID" среди населения в целом. Интересно, что тяжесть COVID-19 не являлась определяющим фактором развития постковидного синдрома у пациентов с БП. По сведениям авторов, стресс, связанный с длительной изоляцией из-за пандемии, а также ограниченный доступ к медицинскому обслуживанию и реабилитационным мероприятиям могут усугублять бремя постковидного синдрома при БП. Следовательно, клинические проявления "длительной COVID" могут быть результатом сочетания новых симптомов и социального локдауна, а также связанного с COVID-19 ухудшения ранее существовавших проявлений БП. Таким образом, эта первая многоцентровая серия случаев подчеркивает возможность существования постковидного синдрома у большинства пациентов с БП, выздоравливающих после острой COVID-19. Очевидна необходимость повышения осведомленности об этой проблеме среди специалистов здравоохранения, а дальнейшие продолжительные наблюдения за большей группой больных БП, перенесших COVID-19, позволят разработать персонализированные стратегии курации таких пациентов.

Leta V. et al. Parkinson's disease and post-COVID-19 syndrome: the Parkinson's long-COVID spectrum. Mov. Disord. 2021;36:1287-9.

Связь COVID-19 и болезни Паркинсона

Целью исследования было оценить, отличаются ли распространенность и исход COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) от наблюдаемых в общей популяции. Проведен систематический обзор исследований, в которых представлены данные о пациентах с БП с диагнозом COVID-19 (БП-COVID+). Оценивались распространенность, клинико-демографические данные, исходы и смертность. Проанализированы факторы риска или защиты на основе сравнения между группой БП-COVID+ и контрольными популяциями – у лиц с БП без COVID-19 и у пациентов без БП с COVID-19. В анализ были включены 16 исследований, в которых участвовало в общей сложности 11 325 пациентов с БП, из них 1061 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19. Средняя распространенность инфекции колебалась от 0,6 до 8,5%. Средний возраст пациентов с БП-COVID+ составлял 74 года, а продолжительность заболевания – 9,4 года. При объединении всех включенных пациентов с БП-COVID+ оказалось, что для 28,6% больных потребовалась госпитализация, для 37,1% – увеличение дозы леводопы, а 18,9% умерли. Летальность у пациентов с БП-COVID+ была выше, чем у населения в целом, с большей продолжительностью БП как возможным фактором риска худшего исхода. Амантадин и витамин D были предложены в качестве потенциальных защитных факторов. Таким образом, доступные исследования указывают на более высокую летальность среди паци-

ентов с БП, пораженных COVID-19, чем среди населения в целом. При этом в современной литературе нет окончательного решения, являются ли пациенты с БП более восприимчивыми к инфицированию. Потенциальная защитная роль витамина D и амантадина весьма интересна, но заслуживает дальнейшего изучения.

Artusi C.A. et al. COVID-19 and Parkinson's disease: what do we know so far? J. Parkinson's Dis. 2021;11:445-54.

Площадь поперечного сечения блуждающего нерва у пациентов с болезнью Паркинсона – ультразвуковое исследование случай–контроль

Парасимпатические нейроны блуждающего нерва вовлекаются в дегенеративный процесс уже на ранней стадии болезни Паркинсона (БП). Ультразвук высокого разрешения может помочь точно оценить площадь поперечного сечения (ППС) периферических нервов. В обозреваемом исследовании проверялась гипотеза о снижении ППС блуждающего нерва при БП. Было рекрутировано 56 здоровых людей из контрольной группы (КГ) и 63 пациента с БП. С помощью ультразвуковой системы экспертного класса, оснащенной высокочастотным преобразователем, было получено 5 изображений каждого нерва. Гипоэхогенная ткань нерва была выделена офлайн с помощью специального программного обеспечения, после чего был оценен показатель ППС. При первоначальном сравнении БП и КГ не наблюдалось статистически значимых различий ни в средней величине ППС левого блуждающего нерва (КГ – 1,97 мм^2, БП – 1,89 мм^2, $p = 0,36$), ни в средней ППС правого блуждающего нерва (КГ – 2,37 мм^2, БП – 2,23 мм^2, $p = 0,17$). В обеих группах ППС правого блуждающего нерва была значительно больше, чем ППС левого блуждающего нерва ($p < 0,0001$). Женщины были значительней представлены в КГ и имели, как правило, меньшую по размеру ППС блуждающего нерва. Соответственно, ППС с поправкой на пол в группе БП была меньше для правого блуждающего нерва ($p = 0,041$), но не для левого. Исследователи сделали общее заключение о том, что ультразвук не может рассматриваться в качестве подходящего метода для выявления потери аксонов блуждающего нерва у конкретных пациентов с БП.

Horsager J. et al. Vagus nerve cross-sectional area in patients with Parkinson's disease – an ultrasound case–control study. Front. Neurol. 2021;12:681413.

Дифференцированное ингибирование LRRK2 в крови пациентов с болезнью Паркинсона, обусловленной мутацией G2019S, с помощью селективного ингибитора протеинкиназы LRRK2

Распространенной генетической мутацией, вызывающей болезнь Паркинсона (БП), является мутация G2019S в гене *LRRK2*. Перспективным и безопасным подходом к таргетной терапии этой молекулярной формы БП является избирательная блокада избыточной киназной активности мутантного белка LRRK2. Целью обозреваемой работы было определение активности селективного ингибитора мутантной киназы G2019S-LRRK2 по сравнению с неселективным ингибитором в крови пациентов с генетической и идиопатической БП на основе оценки двух известных биомаркеров киназы LRRK2 – pSer935-LRRK2 и pThr73-Rab10. Кровь была собрана у 13 больных БП с мутацией G2019S в гене *LRRK2* или без нее и у 1 здорового. Мононуклеарные клетки периферической крови обрабатывали *ex vivo* новым ингибитором G2019S-LRRK2 (EB-42168) или неселективным ингибитором MLi-2. Был проведен количественный анализ с помощью вестерн-блоттинга. В результате было показано, что EB-42168 является в 100 раз более селективным для мутантного белка G2019S-LRRK2 по сравнению с его действием на нормальный белок. Концентрации, которые ингибировали фосфорилирование pSer935-LRRK2 на 90% у гомозиготных пациентов с мутацией G2019S, подавляли фосфорилирование pSer935-LRRK2 на 36% у гетерозиготных пациентов и только на 5% у пациентов, несущих только нормальные аллели гена. Сходная селективность наблюдалась для pThr73-Rab10. Неселективный ингибитор MLi-2 показал эквивалентный уровень ингибирования для всех генотипов *LRRK2*. Эти данные демонстрируют, что соединение EB-42168, селективный ингибитор мутантного белка G2019S-LRRK2, снижает уровень фосфорилированных биомаркеров данного мутанта и одновременно сохраняет активность нормального аллеля. Возможность такого селективного таргетирования в отношении G2019S-LRRK2 с помощью малой молекулы закладывает основу для внедрения принципа прецизионной медицины в лечении этой генетической формы БП.

Bright J.M. et al. Differential inhibition of LRRK2 in Parkinson's disease patient blood by a G2019S selective LRRK2 inhibitor. Mov. Disord. 2021;36:1362-71.

Глубокое секвенирование малых некодирующих РНК выявляет отличительные признаки и регуляторные модули транскриптома по мере прогрессирования болезни Паркинсона

Одной из основных целей трансляционных исследований при болезни Паркинсона (БП) является определение биомаркеров прогрессирования болезни для разработки более эффективных персонализированных методов лечения. В обозреваемой статье группа из Люксембургского института здоровья исследовала потенциал микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики и оценки прогрессирования БП. Результаты этого крупнейшего на сегодняшний день исследования биомаркерной роли микроРНК у пациентов с БП опубликованы недавно в новом журнале группы “Nature” – *Nature Aging*. Были изучены циркулирующие малые некодирующие РНК (sncRNAs) в 7003 образцах из 2 продольных когорт спорадической БП (Инициатива по маркерам прогрессирования болезни Паркинсона (PPMI) и Люксембургское исследование болезни Паркинсона (NCER-PD)) и смоделировано их влияние на транскриптом. Было идентифицировано несколько новых микроРНК, демонстрирующих дифференциальную экспрессию у пациентов с БП по сравнению с контролем и при разных типах течения заболевания, что может иметь большое значение для диагностики и прогнозирования характера прогрессирования БП. Интересно, что ассоциированные микроРНК обнаруживают наиболее заметные различия экспрессии на 3-м и 7-м десятилетиях жизни, что указывает на быстрое прогрессирование патофизиологических процессов именно в это время. Результаты работы показывают, что значительная доля микроРНК имеет происхождение преимущественно из иммунных клеток; по мнению исследователей, эти данные отражают роль системного воспаления и митохондриальной дисфункции в механизмах развития БП. Таким образом, подтверждены данные предыдущих наблюдений о том, что экспрессия микроРНК обычно подавляется при спорадической БП. Этот эффект не наблюдается при моногенных формах БП, очевидно, имеющих другие специфические молекулярные механизмы (в зависимости от функций конкретного мутантного гена/белка). Исследователи сделали свои данные полностью доступными для мирового научного сообщества, что предоставляет в руки ученых любых стран бесценный ресурс для анализа (как в качестве отдельного инструмента, так и в сочетании с другими факторами), например для оценки потенциала профилей микроРНК с целью прогнозирования индивидуальных траекторий заболевания и т.д.

Kern F. et al. Deep sequencing of sncRNAs reveals hallmarks and regulatory modules of the transcriptome during Parkinson’s disease progression. Nat. Aging. 2021;1:309-22.

Нарушение менингеального лимфатического дренажа у пациентов с болезнью Паркинсона

Данные исследований на животных указывают на участие менингеальной лимфатической дисфункции в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (БП). Однако прямых доказательств этого у людей нет. В обозреваемом исследовании использовалась динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением для оценки менингеального лимфатического потока у когнитивно сохранных людей и пациентов с БП или атипичным паркинсонизмом (АП). Было установлено, что пациенты с БП имеют значительно сниженный ток через менингеальные лимфатические сосуды (mLV) вдоль верхнего сагиттального синуса и сигмовидного синуса, а также заметную задержку перфузии глубоких шейных лимфатических узлов по сравнению с пациентами с АП. Не было существенной разницы в размере (площади поперечного сечения) mLV у пациентов с БП или АП по сравнению с контрольной группой. На мышах, которым инъецировали предварительно сформированные фибриллы α-синуклеина (α-син), показано, что появление патологии α-син в мозге сопровождалось задержкой оттока по менингеальным лимфатическим сосудам, потерей плотных контактов между менингеальными лимфатическими эндотелиальными клетками и усилением воспаления мозговых оболочек. Наконец, блокирование потока через mLV у мышей, получавших преформированные α-син фибриллы, вело к более быстрому накоплению α-син и усиливало двигательные нарушения и дефицит памяти. Эти результаты позволяют предположить, что дисфункция менингеального лимфодренажа усугубляет патологию α-син и способствует прогрессированию БП. Выполненная работа показывает многообещающие перспективы создания новых методов лечения, улучшающих менингеальный лимфатический дренаж. Тот интересный факт, что ток по менингеальным лимфатическим сосудам не был нарушен при других вариантах паркинсонизма, связанных с α-син (деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия), позволяет предполагать, что разные штаммы α-син могут оказывать различное воздействие на воспаление и последующее функ-

ционирование лимфатической сосудистой сети.

Ding X.-B. et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease. Nat. Med. 2021;27:411-8.

Трансплантаты, полученные от пациента с трипликацией гена α-синуклеина, обеспечивают функциональное восстановление, но при этом демонстрируют "паркинсоническую" патологию на токсической модели болезни Паркинсона

Человеческие индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (чиПСК) были предложены в качестве альтернативного источника клеточной заместительной терапии болезни Паркинсона (БП), и они предоставляют возможность использования для нейротрансплантации собственных клеток пациента. В нескольких исследованиях изучалась трансплантация полученных от пациентов дофаминергических (ДА) нейронов на доклинических моделях, однако мало что известно о долговременной целостности и функциональных свойствах трансплантатов, полученных от пациентов с БП. Целью обозреваемой работы было оценить жизнеспособность и функцию трансплантатов ДА нейронов, полученных из линии чиПСК пациента с трипликацией гена α-синуклеина (AST18), с использованием в качестве референсного контроля линии человеческих эмбриональных стволовых клеток (чЭСК) (RC17). Клетки дифференцировали в вентральные мезэнцефалические ДА предшественники, используя установленный протокол GMP. Затем предшественники были либо окончательно дифференцированы в зрелые ДА нейроны *in vitro*, либо трансплантированы в полосатое тело крысам с нейротоксической моделью паркинсонизма (воздействие 6-гидроксидофамина), после чего их выживаемость, созревание, функция и склонность к развитию α-синуклеиновой патологии оценивались *in vivo*. В проведенных экспериментах обе исследуемые клеточные линии (чиПСК и чЭСК) генерировали функциональные нейроны с ДА свойствами *in vitro*. Клетки-предшественники вентральных мезенцефалических нейронов, полученные из линии AST18, выжили после трансплантации и дифференцировались в богатые нейронами трансплантаты аналогично тому, что имело место с клетками линии RC17. Через 24 нед в трансплантатах от обеих клеточных линий выявлялось большое число ДА нейронов, что сопровождалось полным функциональным восстановлением у оперированных животных. При этом, однако, в трансплантатах, полученных от линии пациентов с трипликацией гена α-синуклеина, наблюдались характерные патологические "паркинсонические" изменения (появление в нейронах агрегатов α-синуклеина и т.д.). Результаты работы принципиально подтверждают, что ДА нейроны, получаемые от пациентов с БП в результате клеточного репрограммирования (т.е. через стадию чиПСК), способны выживать и обеспечивать функциональное восстановление после их трансплантации в мозг крыс с экспериментальным паркинсонизмом. Однако признаки медленно развивающейся нейродегенеративной патологии в трансплантируемых нейронах требуют дальнейшего изучения этой проблемы перед этапом использования такой технологии в клинике у пациентов с БП.

Shrigley S. et al. Grafts derived from an α-synuclein triplication patient mediate functional recovery but develop disease-associated pathology in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. J. Parkinson's Dis. 2021;11:515-28.

ATH434 уменьшает нейродегенерацию, вызванную α-синуклеином, на мышиной модели мультисистемной атрофии

Мультисистемная атрофия (МСА) – это фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся появлением патологических агрегатов α-синуклеина (α-син) в олигодендроцитах и сопровождающееся стриатонигральной и оливопонтоцеребеллярной дегенерацией в комбинации с разнообразными моторными симптомами. Ключевые клинико-морфологические особенности МСА воспроизводятся у трансгенных мышей линии PLP-α-син, включая прогрессирующую дегенерацию полосатого тела и ухудшение моторики. В настоящее время патогенетическое лечение МСА отсутствует. ATH434 представляет собой новый пероральный биодоступный низкомолекулярный ингибитор агрегации α-син, проникающий через гематоэнцефалический барьер. Целью работы было охарактеризовать возможности ATH434 для модификации заболевания на мышиной модели МСА. 6-месячных мышей PLP-α-син с моделью МСА лечили путем добавления ATH434 в пищу либо не лечили (давали обычную пищу) в течение 6 мес. Оценивали моторное поведение и количество нейронов черной субстанции и полосатого тела. Агрегаты и олигомеры α-син количественно определяли с помощью иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга. Активацию микроглии и нейровоспаление оценивали с помощью гистологического и молекулярного анализа. Трехвалентное железо в черной субстанции оценивали методом Перлса. Мыши с моделью МСА, получавшие ATH434, продемонстрировали сохранение двигательной активности, что было свя-

зано с предотвращением (уменьшением) гибели нейронов черной субстанции и полосатого тела. Положительный эффект в отношении двигательного фенотипа коррелировал с уменьшением числа включений α-син и уровня синуклеиновых олигомеров в глиальных клетках центральной нервной системы у животных на фоне приема ATH434. Мыши, получавшие ATH434, демонстрировали значительно повышенную лизосомальную активность микроглии без увеличения уровня провоспалительных маркеров, что указывает на роль клеточного клиринга α-син в механизме действия препарата. Лечение ATH434 было связано со снижением уровня внутриклеточного нигрального железа. Полученные результаты демонстрируют благоприятный модифицирующий болезнь эффект ATH434 при олигодендроглиальной α-синуклеинопатии как на моторный фенотип, так и на нейродегенеративную патологию у трансгенных мышей PLP-α-син. Эти данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения ATH434 при МСА в эксперименте и клинике.

Heras-Garvin A. et al. ATH434 reduces α-synuclein-related neurodegeneration in a murine model of multiple system atrophy. Mov. Disord. 2021; DOI: 10.1002/mds.28714.

Роль мутационного скрининга гена *NOTCH2NLC* и кожной биопсии в диагностике болезни нейрональных внутриядерных включений

Клинические проявления болезни нейрональных внутриядерных включений (БНВВ) – недавно открытого наследственного нейродегенеративного заболевания – весьма гетерогенны, и прижизненная диагностика до последнего времени базировалась на выявлении характерных морфологических маркеров в биоптатах кожи. Молекулярной основой БНВВ является описанная в 2019 г. экспансия GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC*. Сравнение диагностической ценности GGC-экспансии *NOTCH2NLC* и биопсии кожи до настоящего времени не проводилось. В обозреваемом исследовании китайских ученых биопсия кожи была выполнена у 10 взрослых пациентов с предполагаемым диагнозом БНВВ, имевших характерные клинические и нейровизуализационные проявления, при этом одновременно оценивалась степень экспансии GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC*. Было установлено, что в 5 случаях при биопсии кожи выявлялись внутриядерные нейрональные включения, меченные убиквитином, причем все они были идентифицированы у пациентов, имевших экспансию GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC*. У 4 из этих пациентов при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в головном мозге визуализировалась типичная для БНВВ картина линейной гиперинтенсивности в областях кортикомедуллярных переходов (в режиме диффузионно-взвешенных изображений, ДВИ). Таким образом, у 5 из 10 пациентов с подозрением на БНВВ заболевание было корректно диагностировано с помощью комбинации мутационного анализа *NOTCH2NLC*, биопсии кожи и типичных данных ДВИ-МРТ. Диагностическая эффективность обнаружения мутации в гене *NOTCH2NLC* полностью соответствовала таковой, полученной для биопсии кожи (κ = 1). Авторами впервые описана необъяснимая головная боль как новый ранний фенотип БНВВ. Эти результаты показывают, что обнаружение мутации в гене *NOTCH2NLC* может использоваться в качестве надежного метода диагностики БНВВ, альтернативного или дополнительного по отношению к стандартной биопсии кожи.

Pang J. et al. The value of NOTCH2NLC gene detection and skin biopsy in the diagnosis of neuronal itranuclear inclusion disease. Front. Neurol. 2021;12:624321.

Профили функциональных сетей при аутосомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа–Сагенэ, установленные с помощью аптамерной протеомной технологии

Ген одной из форм спиноцеребеллярных атаксий – аутосомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа–Сагенэ (ARSACS) – был установлен несколько лет назад (ген *SACS*), однако недостаточное понимание механизмов заболевания требует новых подходов к изучению функциональных путей и модифицирующих факторов, что позволит предложить эффективные методы лечения этой болезни. Исследование нейродегенеративного процесса при ARSACS, сочетающее в себе моделирование болезни и омиксные методы, может способствовать установлению биомаркеров с усовершенствованием ранней диагностики. В обозреваемом исследовании были проанализированы данные протеомного анализа, полученные с помощью технологии SomaLogic, при сравнении клеточных лизатов пациентов с ARSACS и клеточной нокаутной модели нейробластомы *SACS* KO SH-SY5Y. В работе использовались одноцепочечные дезоксиолигонуклеотиды, отобранные *in vitro* из обширных рандомных библиотек, которые связывают и количественно определяют молекулярные мишени, имеющие отношение к сигнальным путям нейровоспаления и развитию нейронов. Изменения в уровнях белка были дополнительно проанализированы с помощью

биоинформатических и сетевых подходов для выявления биомаркеров ARSACS и функциональных путей, нарушенных при этом заболевании. В результате был идентифицирован ряд новых биологических процессов, связанных с нейровоспалением, синаптогенезом и клеточным биогенезом, которые были значительно нарушены как у пациентов, так и на модели заболевания *in vitro* в нокаутных нейробластомных клетках. Среди дифференциально экспрессируемых белков, обнаруженных в работе, были идентифицированы несколько белков, кодируемых генами, мутации которых могут вызывать другие формы нейродегенеративной патологии. Полученные результаты показывают, что терапевтическими целями для будущих исследований могут быть не отдельные таргетные молекулы, а сложные дисфункциональные сети.

Morani F. et al. Functional network profiles in ARSACS disclosed by aptamer-based proteomic technology. Front. Neurol. 2021;11:603774.

Рандомизированное контролируемое исследование фосметпантотената при пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации

Нейродегенерация, ассоциированная с дефицитом пантотенаткиназы (PKAN), в настоящее время не имеет одобренных методов лечения. В проведенном пилотном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, оценивающем эффективность заместительной терапии PKAN препаратом фосметпантотенат, изучалось влияние такого лечения на симптомы заболевания и его прогрессирование. Фосметпантотенат назначался в дозе 300 мг перорально 3 раза в день в течение 24-недельного двойного слепого периода. В исследование были включены пациенты с мутациями в гене *PANK2* в возрасте от 6 до 65 лет, имевшие показатели ≥6 баллов по шкале PKAN-активности повседневной жизни (PKAN-ADL). Пациенты были рандомизированы для получения активного лечения (фосметпантотенат) или плацебо, со стратификацией по массе тела и возрасту. Первичной конечной точкой эффективности было изменение по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе по шкале PKAN-ADL. Всего было рандомизировано 84 пациента (фосметпантотенат: n = 41; плацебо: n = 43), все они были включены в анализ. Шесть пациентов в группе плацебо прекратили лечение: у двоих было увеличение тяжести дистонии, у двоих имела место плохая комплаентность, и двое умерли от осложнений, связанных с PKAN (аспирация во время кормления и прогрессирование заболевания с дыхательной недостаточностью). Средние значения PKAN-ADL (стандартное отклонение) в группах фосметпантотената и плацебо составили, соответственно, 28,2 (11,4) и 27,4 (11,5) на исходном уровне и 26,9 (12,5) и 24,5 (11,8) на 24-й неделе. Разница среднего значения наименьших квадратов (95% доверительный интервал) на 24-й неделе между фосметпантотенатом и плацебо составила –0,09 (–1,69–1,51; p = 0,9115). Общая частота серьезных нежелательных явлений, возникших при лечении, была аналогичной в группах фосметпантотената (8/41; 19,5%) и плацебо (6/43; 14,0%). Заключение: лечение фосметпантотенатом было безопасным, но не улучшило функцию, оцененную с помощью PKAN-ADL, у пациентов с PKAN.

Klopstock T. et al. Fosmetpantotenate randomized controlled trial in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Mov. Disord. 2021;36:1342-52.

Стимуляция обновления миелина устраняет когнитивную дисфункцию на мышиной модели болезни Альцгеймера

Выраженное снижение когнитивных функций является признаком болезни Альцгеймера (БА). Помимо потери серого вещества, у пациентов с БА была выявлена значительная патология белого вещества головного мозга. Авторы обозреваемой работы охарактеризовали динамику формирования и потери миелина в трансгенной модели БА у мышей линии APP/PS1. Неожиданной находкой было наблюдение резкого увеличения скорости образования нового миелина у мышей линии APP/PS1, что напоминало устойчивый олигодендроглиальный ответ на демиелинизацию. Несмотря на это увеличение миелиногенеза, общие уровни миелинизации снижаются как в коре и гиппокампе мышей линии APP/PS1, так и в постмортальной ткани пациентов с БА. Генетическая или фармакологическая стимуляция обновления миелина путем олигодендроглиальной делеции мускаринового рецептора M1 или системного введения промиелинизирующего препарата клемастина улучшала умственную производительность мышей линии APP/PS1 в задачах, связанных с памятью, а также положительно влияла на электрофизиологические показатели в гиппокампе. Эти результаты демонстрируют потенциал усиления миелинизации в качестве терапевтической стратегии, направленной на уменьшение когнитивных нарушений при БА.

Chen J.-F. et al. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease. Neuron. 2021. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.05.012.

Трансформации и мотивации Нила Даймонда

Г.В. Ходасевич

ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

В январе 2018 г., в самый разгар турне, посвященного 50-летию творческой карьеры Нила Даймонда, его команда внезапно сделала заявление о том, что 77-летний артист по совету врачей, которые диагностировали у него болезнь Паркинсона, вынужден отменить австралийско-новозеландский этап турне. Также было сказано, что Даймонд принял это решение “с большой неохотой и разочарованием” и что он “еще долгое время будет активно сочинять, записывать песни и заниматься другими проектами”. Позже жена Даймонда Кэти написала, что многие фанаты из Австралии и Новой Зеландии пожертвовали возвращенные после отмены концертов деньги фондам, изучающим болезнь Паркинсона или занятым спасением животных.

Пока Нилу удается выполнять свои обещания. В начале 2020 г. он написал: “У меня всё хорошо. Я активен. Я принимаю лекарства. Я тренируюсь. Я хочу оставаться продуктивным. Я не могу путешествовать, как когда-то, но меня поддерживает жена, и у меня есть друзья. Я чувствую себя лучше с каждым днем, стараюсь справляться с этим как могу и продолжаю слушать музыку”. В марте 2020 г. он неожиданно выступил с поппури из своих хитов на ежегодном мероприятии Power of Love Gala в Лас-Вегасе, которое было посвящено сбору пожертвований для Центра здоровья мозга Лу Руво. Тогда же он записал домашнее видео, на котором спел свою знаменитую песню “Sweet Caroline” с измененными в условиях пандемии словами: “Руки, // Вымой руки. // Протяни руку, // Но не трогай меня. // Я не буду трогать тебя”.

В отличие от Линды Ронстадт, у которой развитие

Нил Даймонд и Элис Купер на церемонии введения обоих в Зал славы рок-н-ролла. Фото 2011 г.

Нил Даймонд получает свою звезду на “Аллее славы” в Голливуде. Фото 2012 г.

С Микки Доленцом из группы Monkees, давшей в конце 1960-х годов толчок карьере Нила. Фото 2018 г.

Выступая за Нью-Йоркский университет, Нил стал чемпионом Национальной ассоциации студенческого спорта по фехтованию.

Огненный дуэт с Линдой Ронстадт. 1971 г. Статью о жизни, творчестве и болезни Линды см. в № 1/2020 нашего Бюллетеня.

С Шер и Гленом Кэмпбеллом на шоу “The Goodtime Hour”. Фото 1969 г.

В гостях у Джонни Кэша. Фото 1970 г.

болезни Паркинсона привело к окончанию карьеры из-за невозможности петь, на голосе Даймонда пока никак не сказывается его нейродегенеративное расстройство. “Как ни странно, я думаю, что пою лучше, чем когда-либо, – удивляется Нил. – Вероятно, это потому, что я не пою в дороге во всю глотку и не срываю голос. Так что он в очень хорошей форме, чего я не ожидал”. Даймонд отрицает наличие у него эмоций, связанных с болезнью: “Я с этим не сталкиваюсь. Я думаю, что я в отрицании или что-то в этом роде. Я чувствую себя прекрасно. И это музыка – я занимаюсь ею с тех пор, как был подростком. Я не напрягаюсь, когда встаю перед микрофоном. Вот тогда я расслабляюсь и позволяю всему этому свершиться”.

В октябре 2020 г. вышел альбом “Classic Diamonds”, на котором Нил в сопровождении Лондонского симфонического оркестра перепел 14 своих классических песен. На 2022 г. на Бродвее запланирована премьера биографического мюзикла “A Beautiful Noise”, где будут отражены основные этапы жизни и творчества музыканта. “Я всегда любил Бродвей, – сказал Даймонд. – Источником вдохновения для многих моих ранних песен стали такие шоу, как «Вестсайдская история», «Моя прекрасная леди» и «Скрипач на крыше», так что мне кажется вполне уместным перенести мои

песни на Великий Белый Путь (прозвище района Манхэттена, где расположены многочисленные бродвейские театры. – *Прим. ред.*)". Обратимся к необычайной карьере Нила Даймонда и мы.

Ной Камински (именно таково настоящее имя звезды) родился 24 января 1941 г. в Бруклине. Его родители также появились на свет в Нью-Йорке (оба в 1917 г.) в семьях еврейских эмигрантов из Восточной Европы. Отец Нила после службы в армии стал продавцом галантереи, мать была домохозяйкой. Естественно, доход семьи был ниже среднего. Нил учился в государственной средней школе "Эразмус-холл" с Барброй Стрейзанд. Вместе они посещали занятия школьного хора. Но особой магии между ними тогда не возникло. Как вспоминал Даймонд: "Мы были двумя бедными детьми в Бруклине. Мы болтались возле «Эразмус-холла» и курили сигареты". Но когда в 1978 г. Даймонд и Стрейзанд объединились, чтобы записать песню "You Don't Bring Me Flowers", она добралась до 1-й строчки хит-парада Billboard Hot 100 в США.

Ключевым для своего развития Нил считает эпизод в 16-летнем возрасте, когда, находясь в еврейском детском лагере Surprise Lake, он посетил концерт фолк-исполнителя Пита Сигера. Юношу настолько захватило мастерство Сигера, что он тут

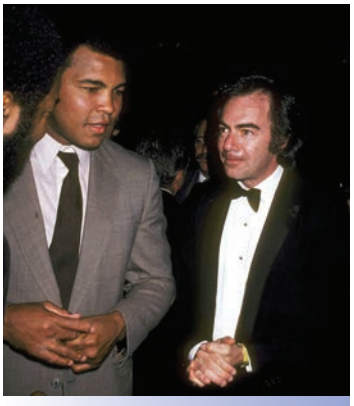
С Барброй Стрейзанд на записи песни "You Don't Bring Me Flowers". Фото 1978 г.

же начал писать собственные песни, а вернувшись домой, стал учиться игре на гитаре. Но у Нила имелись и другие интересы. Он был очень спортивным ребенком с отличной реакцией и достиг больших успехов в фехтовании. Это позволило ему получить стипендию на медицинском факультете престижного Нью-Йоркского университета. Позже Нил объяснил, почему выбрал медицину: "Я хотел учиться. Я действительно хотел заниматься лабораторными исследованиями и очень хотел найти лекарство от рака. Моя бабушка умерла от рака. Я всегда очень хорошо разбирался в науках. И я подумал, что пойду и попытаюсь найти лекарство от рака".

Но музыка взяла верх. Проведя 4 года в Нью-Йоркском университете, Нил бросил учебу на последнем курсе, как только одно из музыкальных издательств предоставило ему работу по написанию песен за 35 долларов в неделю. Следующие 7 лет Даймонд с трудом сводил концы с концами, поскольку писать больше одной песни в неделю не получалось, а его попытки пробиться на сцену в качестве певца не были успешными. Всё изменилось, когда он написал шуточную песню "I'm a Believer" и втихую продал ее группе Monkees. Нил вспоминал: "Глава моей звукозаписывающей компании пришел в ярость, когда узнал, что я отдал чужой группе записи, потенциально способные возглавить чарты. Мне же было наплевать, потому что нечем было платить за квартиру, и я почти не получал денег за мою работу. Ну а пластинки Monkees отлично продавались". К этому же времени относится песня "Solitary Man", в которой Нил выразил свое отчаяние.

Нил упорно отстаивал право самому исполнять свои песни, хотя и понимал, что не обладает выдающимися

Обложка альбома Нила Даймонда 1970 г. “Tap Root Manuscript”.



Нил Даймонд и еще один герой наших публикаций Мохаммед Али на благотворительном ужине в Беверли-Хиллз. Фото 1981 г.

1980-е годы не стали для Даймонда плодотворными, зато он танцевал с принцессой Дианой на балу в Белом доме. Фото 1985 г.

вокальными данными: “Мой голос не идеален. Я не пытаюсь достичь совершенства, я хочу лишь петь искренне и правдиво. Если я ошибаюсь в нотах, я не пытаюсь исправить это. Просто так и должно быть”.

Музыканту очень нравятся живые выступления, он живо чувствует реакцию зала и легко находит контакт со зрителями: “Музыка – это ключ, который обладает силой менять вас. Я превращаюсь из немного неуверенного, застенчивого человека вне сцены в суперуверенное мотивированное существо на сцене".

Добившись успеха, Даймонд не перестал экспериментировать: так, его альбом 1970 г. “Tap Root Manuscript”, ставший “платиновым”, наряду с поп-роковыми хитами включал сюиту из 6 частей “Африканская трилогия”. Эта запись, которую сам Даймонд называл фолк-балетом, предвосхитила всплеск интереса к этнической музыке, пришедшийся на 1980-е годы.

После 6 лет непрерывных гастролей Нил взял паузу в выступлениях почти на 4 года, но без дела не сидел, записав 2 альбома и саундтрек к фильму “Чайка по имени Джонатан Ливингстон” (1973). Фильм провалился в прокате, а за время работы над ним было подано три иска, два из которых – от автора новеллы Ричарда Баха за чрезмерные расхождения фильма с первоисточником (адвокат Баха заявил: “Потребовалось огромное мужество, чтобы сказать, что этот фильм не должен идти в кинотеатрах, пока его не переделают. Paramount была ошеломлена”) и от Нила Даймонда за то, что режиссер Холл Бартлетт вырезал значительную часть его музыки из фильма. Даймонд даже поклялся, что никогда больше не станет участвовать в кино, если не получит над ним полный контроль.

В 1979 г. Нил потерял сознание прямо на концерте в Сан-Франциско и был доставлен в больницу, где ему в течение 12 ч удаляли опухоль в позвоночнике. На протяжении нескольких предыдущих лет он отмечал снижение чувствительности в правой ноге, но игнорировал это. Перед операцией Даймонд был уверен, что умрет, и написал прощальные письма своим друзьям. Музыкант прошел длительную реабилитацию и к началу 1980-х обрел

полный контроль как над своим телом, так и над развитием карьеры. Уже в 1980 г. он снялся в фильме “Певец джаза”, и сразу в главной роли. Работа над этим фильмом сопровождалась дрязгами, судебными исками, переписыванием сценария, увольнениями и провалом в прокате. Но вот что удивительно. Скандалы, провалы, а свое дело Даймонд знал туго: за саундтрек к “Чайке по имени Джонатан Ливингстон” он получил и премию “Грэмми” (единственную в карьере, если не считать “Грэмми” за музыкальные достижения всей жизни, которую ему вручили уже в 2018 г.), и “Золотой глобус”, а саундтрек к “Певцу джаза” стал самой продаваемой его пластинкой, достигнув “мультиплатинового” статуса, и является одним из наиболее успешных саундтреков в истории кино.

В 1980-х годах для многих героев 1960–1970-х наступила черная полоса в творчестве. И хотя в 1980 г. Даймонд написал ставшую хитом пафосную песню “Америка” об истории эмиграции в США и исполнил ее в фильме “Певец джаза”, где дебютировал как актер, и сразу в главной роли, за свои старания он был номинирован как на премию “Золотой глобус”, так и на премию “Золотая малина” за худшую главную мужскую роль, причем выиграл лишь последнюю.

С продюсером Риком Рубином во время записи альбома “Home Before Dark”, успех которого сделал Даймонда наиболее возрастным на момент выхода диска исполнителем, когда-либо возглавлявшим список самых продаваемых в США альбомов. Фото 2008 г.

Помог реанимировать карьеру Даймонда продюсер Рик Рубин, которому незадолго до того удалось высечь россыпь новых искр из творчества Джонни Кэша и поспособствовать его утверждению как иконы альтернативного кантри. Итогом сотрудничества Рубина и Даймонда стали два полуакустических альбома – “12 Songs” (2005) и “Home Before Dark” (2008), получивших массу похвал и отлично продававшихся.

Подтверждением того, что исполнению Даймонда чего-то немного не хватает, стали 13 номинаций на премию “Грэмми” и всего один выигранный приз, да и тот за саундтрек к фильму. Но зато многие композиции Нила Даймонда обрели второе дыхание в исполнении других певцов и групп. Песня “Red, Red Wine” получила сразу несколько кавер-версий, и одна из них, выпущенная регги-группой UB40, в 1980-х годах покорила американский и британский чаты и так понравилась Нилу, что он на своих концертах стал исполнять именно ее, а не свой исходный вариант. Песня “Girl, You’ll Be a Woman Soon” в не слишком отличающейся от авторской версии группы Urge Overkill украсила фильм “Криминальное чтиво” и брала штурмом верхние строчки музыкальных парадов. Джонни Кэш получил премию “Грэмми” за лучший муж-

В марте 2020 г. Нил Даймонд записал видео с обновленной в условиях пандемии версией своей легендарной песни “Sweet Caroline”. За прошедшие полтора года этот ролик набрал 5,3 млн. просмотров.

ской вокал в стиле кантри, исполнив в 2000 г. песню Даймонда 1966 г. “Solitary Man”. Необходимо вспомнить и главную песню Нила – “Sweet Caroline”, которую перепели сотни исполнителей. Сочиненная автором в 1969 г., эта песня стала хитом в его исполнении и вошла в репертуар таких певцов, как Фрэнк Синатра, Элвис Пресли и Бобби Уомак. В 2019 г. “Sweet Caroline” была выбрана Библиотекой Конгресса для сохранения в Национальном реестре звукозаписи как “культурно, исторически или эстетически значимая”.

Нил любит поразмышлять о творческом процессе и скучает по живым выступлениям. Уже в 1977 г. он сказал: “Я испытываю любовь-ненависть к написанию песен. Мне это нравится, потому что это так приятно... когда это работает. Я ненавижу это, потому что это заставляет копаться в себе. Без сомнения, это самое трудное, что я делаю. А вот выступление – это самое радостное и самое счастливое, что я делаю. Чем больше аудитория, тем больше ожиданий, больше волнений”. Музыкант надеется, что ему еще удастся вживую спеть для зрителей.