

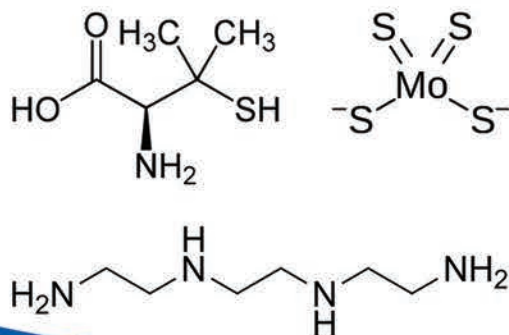
ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№ 2 2023



АТМОСФЕРА
Atmosphere

СОДЕРЖАНИЕ

Научные форумы

- 2** Обзор Конгресса Международного общества по изучению лобно-височной деменции (2–5 ноября 2022 г., Париж–Лилль, Франция)
Ю.А. Шпилюкова

Система координат

- 8** Опыт социально направленной деятельности в области двигательных расстройств специалистов медицинского центра “Клиника доктора Бальберта” (Екатеринбург)
Е.А. Морошек, Т.Г. Пепеляева

Актуальные вопросы

- 13** Роль митохондрий и нарушений энергетического обмена в центральной нервной системе в развитии нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний

На острие науки

- 18** Рефераты

Жизнь и судьба

- 27** Памяти Джона Уолша (1920–2022)
-

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 2 2023

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
Е.А. Катунина
С.А. Ключников
М.Р. Ноделъ

О.Р. Орлова
Д.В. Похабов
И.Г. Смоленцева
А.А. Томский
Н.В. Федорова

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 Н.В. Тимирязева. Корректурa К.И. Семенов
Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море": 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; <http://www.группаморе.рф/>
Тираж 2500 экз. Цена свободная

© 2023 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2023 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

На 1-й обложке представлена фотография выдающегося британского невролога и фармаколога Джона Уолша (John M. Walshe), а также показаны формулы пенициллина (вверху слева), тетраиолибдата (вверху справа) и триэтилтетрамина (триентина) – лекарственных препаратов, предложенных им для выведения из организма избытка меди при гепатолентикулярной дегенерации. Исторические открытия Джона Уолша ознаменовали собой революцию в лечении этого тяжелого, ранее фатального заболевания, позволив спасти тысячи жизней и став одним из первых и наиболее ярких примеров успешного патогенетического вмешательства при наследственной патологии нервной системы. Джон Уолш прожил более 100 лет и ушел из жизни в конце 2022 г. На стр. 27–29 мы отдаем дань памяти этому замечательному ученому и человеку.

Обзор Конгресса Международного общества по изучению лобно-височной деменции (2–5 ноября 2022 г., Париж–Лилль, Франция)

Ю.А. Шпилюкова

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Лобно-височная деменция (ЛВД) – вторая по частоте причина деменции с ранним началом, клиническая картина которой является крайне гетерогенной. Основными симптомами ЛВД являются поведенческие, речевые и двигательные нарушения, что чаще всего вызывает трудности диагностики и дифференцирования ЛВД с болезнью Альцгеймера и заболеваниями спектра атипичного паркинсонизма. Первый Международный конгресс, посвященный заболеваниям спектра ЛВД, был проведен в Лунде (Швеция) в 1986 г. с целью обратить внимание на ЛВД как на новую форму деменции неальцгеймеровского типа. Последующие несколько встреч проводились инициативной группой в Лунде с нерегулярными интервалами (1992, 1996, 2003 годы). С 2006 г. данные встречи приобрели более регулярный характер и проводятся каждые 2 года в Европе, Северной Америке или Австралии. Первое время выбор места Конгресса был обусловлен инициативой группы, занимающейся данной проблемой, которая была заинтересована в развитии данной инициативы и готова взять на себя ответственность за организацию мероприятия.

В 2011 г. основано Международное общество по изучению ЛВД (International Society for Frontotemporal Dementias, ISFTD), объединившее ученых и врачей из различных стран, занимающихся данной проблемой, под эгидой которого стали организовываться регулярные встречи. Организационный комитет ISFTD привлекает на одну площадку широкую аудиторию специалистов (неврологов,

психиатров, нейрорадиологов, молекулярных генетиков, нейропатологов, нейробиологов, фармакологов, представителей биомедицинской и фармацевтической индустрии), а также пациентские организации и пациентов. В настоящее время Международный конгресс ISFTD является хорошо известной основной площадкой, на которой генерируются, обсуждаются и распространяются новейшие результаты и достижения в области ЛВД и смежных заболеваний, эксперты из разных областей делятся недавними открытиями, идеями и мнениями, что позволяет повышать информированность о данных заболеваниях и способствует научному прогрессу в изучении данной области.

Конгресс 2022 г. во Франции был первым после длительного перерыва по причине пандемии (Конгресс в 2020 г. в Миннеаполисе в США был отменен, и вместо него в 2021 г. проведена однодневная онлайн-встреча). Первый день Конгресса 2022 г. был проведен в формате симпозиума (pre-conference symposium) в Институте мозга в Париже в клинике Питье-Сальпетриер. Остальные 3 дня Конгресса проходили в конгресс-центре в Лилле. Интересно, что в рамках встречи в Лилле, помимо научной программы для специалистов, были также организованы параллельные сессии для пациентов, в рамках которых обсуждались различные особенности течения заболевания, адаптации и лечения. Отдельный интерес представляла сессия для пациентов по вопросам донации головного мозга для научных исследований после смерти пациен-

та. По статистике Конгресса ISFTD 2022, было более 200 участников на симпозиуме в Париже и более 650 участников в Лилле из 40 стран, свыше 220 участников подключились и участвовали в онлайн-формате; на Конгрессе было представлено около 400 постеров.

В рамках Конгресса обсуждалось несколько актуальных тем. В первую очередь это место заболеваний спектра ЛВД среди других нейродегенеративных заболеваний. Клиническая картина ЛВД, помимо поведенческих и речевых нарушений (которые при прогрессировании приводят к деменции), в ряде случаев характеризуется двигательными расстройствами, такими как боковой амиотрофический склероз (БАС) и паркинсонизм. В основе всех этих случаев лежит патологический процесс, обозначаемый как лобно-височная долевая дегенерация (ЛВДД); она может быть связана с образованием в нейронах патологических агрегатов одного из трех белков – тау, TDP-43 или FUS/FET. Случаи ЛВД с паркинсонизмом могут встречаться при любом из патологических подтипов ЛВДД. Однако сочетание ЛВД с БАС как правило наиболее характерно для TDP-43-протеинопатии, гораздо реже для FUS/FET; отметим, что наследственные формы ЛВДД в 60% случаев ассоциированы с мутацией в гене *C9orf72*.

Интересный “историко-географический аспект проблемы”: нередко клиницисты, в том числе в России, трактуют случаи сочетания симптомов деменции, БАС и паркинсонизма в рамках болезни Гуам (Гуам-тип БАС), что является ошибочным. Болезнь Гуам, или западно-тихоокеанский вариант БАС, – это **эндемичное** заболевание среди народа чаморро на острове Гуам, клиническая картина которого была очень похожа на классические варианты БАС в других регионах, однако часто сопровождалась симптомами паркинсонизма и деменции. Исследования в 1950–1970 годах показали, что заболеваемость БАС на острове Гуам была в 100 раз выше, чем в других регионах мира. Проводилось большое количество генетических исследований и



У входа в конференц-зал перед началом Конгресса.

исследований факторов окружающей среды, однако этиология заболевания до сих пор остается неизвестной. Более поздние работы показали, что западно-тихоокеанская форма БАС на острове Гуам постепенно исчезает, и в последние годы регистрируются лишь единичные случаи болезни. Резкое снижение заболеваемости усилило предположение о том, что некоторые факторы окружающей среды на Гуаме могли спровоцировать развитие заболевания, однако в результате социально-экономических изменений воздействие данного фактора было устранено, что привело к резкому снижению заболеваемости. Важно отметить, что недавние исследования вещества головного и спинного мозга таких пациентов показали наличие выраженной патологии, ассоциированной с образованием нейрофибриллярных клубков и β -амилоида с прионоподобными свойствами, однако молекулярная картина отлична от болезни Альцгеймера (Condello et al., 2022). Таким образом, данные исследований указывают на то, что болезнь Гуам представляет собой отдельное эндемичное заболевание, отличное от ЛВДД,

при котором могут наблюдаться сходные симптомы при совершенно другом патологическом процессе. Мы полагаем, что сочетание симптомов деменции, БАС и паркинсонизма у российских пациентов необходимо трактовать в рамках ЛВДД (наиболее вероятно, ассоциированной с TDP-43- или FUS/FET-протеинопатией).

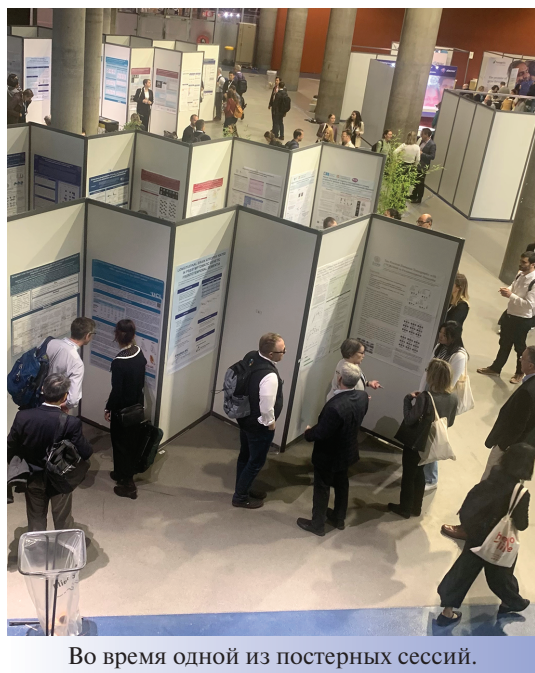
Еще одной интригующей клинической формой является болезнь Брайта–Фана–Шварца: для нее характерен фенотип сочетания БАС с симптомами паркинсонизма (нередко с положительным эффектом на дофаминергическую терапию) и без признаков деменции. Впервые данную форму описали в 1973 г. K. Brait, S. Fahn, G.A. Schwarz на примере 4 пациентов. Большинство последующих работ в литературе сопровождается только клиническим описанием отдельных случаев или серий случаев; авторы этих работ чаще предполагали в качестве этиологической причины сочетание двух заболеваний у одного пациента (БАС и болезнь Паркинсона). Однако последующие крупные исследования когорт пациентов с БАС показали, что от 5 до 30% пациентов с БАС могут иметь симптомы паркинсонизма, иногда фенотипически напоминающего болезнь Паркинсона (Pupillo et al., 2015; Calvo et al., 2019). При выполнении позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией с радиофармпрепаратом ^{18}F -флуорозедоксиглюкозой у таких пациентов выявляли наличие гипометаболизма в структурах, отличных от нигростриарных, – левом полушарии мозжечка, правом островке и областях лобных долей (Calvo et al., 2019). В 2022 г. опубликовано исследование Pasquini et al. на большой когорте итальянских пациентов с болезнью двигательного нейрона ($n = 1042$), в котором синдром паркинсонизма был диагностирован в 18 случаях – 1,7% (7 пациентов имели диагноз болезнь Паркинсона, 6 – прогрессирующий надъядерный паралич, 3 – кортикобазальный синдром, 2 – недифференцированный паркинсонизм). Было показано, что синдромы атипичного паркинсонизма чаще всего

сочетались с фенотипом первичного бокового склероза, а случаи классической болезни Паркинсона чаще сочетались с фенотипом БАС. При этом у 2 пациентов с фенотипами недифференцированного паркинсонизма и кортикобазального синдрома выявлена патогенная мутация в гене *TARDBP* и патологическая экспансия повторов в гене *C9orf72* соответственно. Кроме того, в патологических сериях пациентов с БАС показана возможность сочетания классической для БАС TDP-43-ассоциированной патологии с патологией с тельцами Леви. Например, в исследовании Forrest et al. (2021) такая сочетанная патология выявлена в 6 из 97 случаев. При этом у 2 пациентов развились клинические признаки болезни Паркинсона, а при генетическом тестировании ни у кого из них не найдены мутации в ассоциированных с первичным паркинсонизмом или ЛВД генах. Таким образом, с учетом современных данных, в случаях сочетания БАС с паркинсонизмом (синдром Брайта–Фана–Шварца) требуется проводить дифференциальный диагноз с наследственными случаями ЛВДД (в первую очередь с *C9orf72*-ассоциированной формой, но возможны и другие); также нельзя исключать наличия у пациентов сочетанной патологии диффузных телец Леви или распространения классической для БАС TDP-43-ассоциированной патологии на экстрапирамидные структуры.

Все вышеперечисленные данные, а именно сочетание симптомов ЛВД, БАС и паркинсонизма (в различных вариациях) свидетельствуют об общности механизмов патогенеза данных заболеваний, что может требовать более комплексного подхода к их изучению. Например, пациенты с БАС часто являются прерогативной специалистов по нервно-мышечным заболеваниям, пациенты с паркинсонизмом – специалистов по экстрапирамидным и двигательным расстройствам, а пациенты с ЛВД чаще наблюдаются у специалистов по когнитивным нарушениям. Именно поэтому на Конгрессе ISFTD 2022 членами Общества поднимался вопрос о более актив-

ном взаимодействии с другими сообществами, в первую очередь с Ассоциацией по изучению болезни двигательного нейрона (Motor Neuron Disease Association). Результатом данной инициативы является организация в рамках ежегодного 34-го Международного симпозиума по БАС/болезни двигательного нейрона, который состоится 6–8 декабря 2023 г. в Базеле (Швейцария), 3 совместных сессий для привлечения внимания специалистов, занимающихся БАС, к проблемам ЛВД и наоборот. Подача тезисов на данный момент уже закрыта, однако зарегистрироваться для очного или онлайн-участия можно до 25 ноября 2023 г. на сайте симпозиума.

Также на прошедшем Конгрессе широко обсуждались основы нейробиологии ключевых симптомов ЛВД с клинической, визуализационной, морфологической и молекулярной точек зрения. При диагностике поведенческого варианта ЛВД (пвЛВД) часто возникают сложности дифференцирования с первично психическими заболеваниями, такими как большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, заболевания спектра аутизма и личностных расстройств. По имеющимся данным, до 50% пациентов с ЛВД первично получают какой-либо психиатрический диагноз, что задерживает постановку диагноза ЛВД в среднем на 5–6 лет от момента дебюта первых симптомов. В рамках одной из лекций обсуждались консенсусные рекомендации, вышедшие в 2020 г. (Ducharme et al., 2020), посвященные этому вопросу. В рекомендациях отмечается важность выполнения тестов на социальный интеллект (и включение указанных тестов в стандартную нейропсихологическую оценочную батарею в данной когорте пациентов), оценки структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга в режиме T1 по визуальным шкалам оценки атрофии и волюметрического анализа, оценки уровня легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови и скрининга на наличие экспансии повторов в гене *C9orf72* во всех случа-



Во время одной из постерных сессий.

ях возможного/вероятного пвЛВД при проведении дифференциальной диагностики с первично психическими заболеваниями. В отдельной лекции обсуждали необходимость рутинного использования тестов для оценки социального интеллекта у пациентов с подозрением на ЛВД, так как именно эти тесты являются наиболее чувствительными на ранних стадиях заболевания, а также важность разработки новых, более простых версий шкал для применения с этой целью.

Еще один вопрос, который многократно поднимался в рамках сессий, — это досимптомная диагностика ЛВД. Первые успехи антиамилоидной терапии в лечении болезни Альцгеймера показали, что применение подобной патогенетической терапии наиболее эффективно на более ранней стадии заболевания. И если при болезни Альцгеймера поиск досимптомных пациентов представляет собой довольно сложную задачу, то ее экстраполяция на спектр ЛВД кажется более простой в исполнении. Последние несколько лет благодаря активной разработке данного направления начали проводиться первые кли-

нические исследования препаратов для патогенетической терапии ЛВД. Учитывая высокую патоморфологическую гетерогенность ЛВД и отсутствие диагностических биомаркеров, высокий процент генетических случаев этих заболеваний (т.е. конкретных форм протеинопатий) дает большие преимущества в изучении патогенеза и разработки патогенетической терапии именно и в первую очередь среди наследственных форм. Выявление и мониторинг досимптомных носителей мутаций в семьях с генетическими формами ЛВД открывает много возможностей по изучению ранних признаков заболевания.

Интересными работами последнего времени являются исследования уровня неспецифических маркеров нейродегенерации – легких цепей нейрофиламентов (лНфл) – высокочувствительным методом SiMoA (Single Molecule Array) в плазме крови пациентов с генетическими формами ЛВД и у досимптомных носителей мутаций в данных семьях. На большой когорте пациентов ($C9orf72 = 54$, $GRN = 48$) и досимптомных носителей ($C9orf72 = 48$, $GRN = 37$) было показано (Saracino et al., 2021), что уровень лНфл плазмы статистически значимо выше у пациентов с мутацией в гене GRN (86,21 пг/мл), чем у пациентов с мутацией в гене $C9orf72$ (39,49 пг/мл), с большим среднегодовым уровнем прогрессирования этих показателей (+29,3 и +24,7% соответственно). Имелись и фенотипические статистически значимые различия в группе пациентов с мутацией в гене $C9orf72$: наиболее высокий уровень лНфл отмечен у пациентов с фенотипом БАС (71,76 пг/мл), несколько ниже – у пациентов с изолированной ЛВД (37,16 пг/мл) и самый низкий уровень – у пациентов с психиатрической симптоматикой (15,3 пг/мл) с соответствующими годовыми уровнями прогрессирования +37,0; +21,7 и +8,3% соответственно. Средний годовой прирост в уровне лНфл среди досимптомных носителей составил 3,3% у носителей мутации в гене GRN и 3,2% у носителей экспансии в гене $C9orf72$. У 4 пациентов из группы досимптомных носителей

(носители экспансии повторов в гене $C9orf72$) наблюдался переход в продромальную стадию заболевания: у одного из них – с развитием развернутого фенотипа БАС через 6 лет от исходного уровня, у других – с развитием поведенческих и когнитивных расстройств. У всех наблюдались повышенные уровни лНфл по сравнению с нормальными для данного возраста показателями и по сравнению с исходным уровнем, а у 3 из них отмечался более высокий годовой уровень прогрессирования (в среднем +7,3%, у одного из них +15%). Интересно, что еще у 4 досимптомных носителей ($C9orf72 = 1$, $GRN = 3$) выявлялись повышенный уровень лНфл для их возраста или увеличение темпа прогрессирования (в течение 1 года), однако за время наблюдения не отмечалось никаких клинических признаков дебюта заболевания. Таким образом, сделан вывод о том, что определение уровня лНфл в плазме крови может использоваться как чувствительный маркер перехода досимптомной стадии заболевания в продромальную, что может учитываться при отборе пациентов в клинические исследования с целью наиболее раннего начала патогенетической терапии.

В настоящее время является общепринятым принцип, согласно которому взаимосвязь между синдромом нейродегенеративной деменции и лежащим в основе нейропатологическим процессом носит в большей степени вероятностный, нежели абсолютный характер. Первичная прогрессирующая афазия (ППА) является большой гетерогенной группой синдромов с ведущими речевыми нарушениями в отсутствие выраженных поведенческих и личностных изменений как минимум в дебюте заболевания. В 2014 г. Mesulam et al. на выборке 58 пациентов с ППА, которым проводилось посмертное исследование вещества головного мозга, показали, что в 45% данных случаев этиологической причиной была болезнь Альцгеймера, остальные случаи были представлены поровну патологией ЛВДД с тау- и TDP-43-протеинопатией. Однако общим для всех этих случаев было

доминирование патологического процесса в левом (доминантном) полушарии. Эта асимметрия как правило не зависит от типа патологического процесса и формы ППА. Однако было показано, что около 30% случаев семантического варианта ППА (свППА) ассоциированы с доминированием атрофического процесса в правой височной доле. Данный фенотип получил название правостороннего варианта ЛВД (прЛВД) и отличается по клинической картине от свППА и семантической деменции. При прЛВД в клинической картине доминируют выраженные поведенческие и личностные изменения, что больше соответствует критериям пвЛВД, однако при распространении процесса на противоположное полушарие могут присоединяться типичные для свППА речевые нарушения.

В исследованиях показано, что наиболее ранними симптомами прЛВД являются нарушения эмпатии и индивидуальные семантические нарушения (отсутствие распознавания близких по лицу или голосу, невозможность

воспроизвести биографию знакомых людей, незнание собственного отношения к близким людям), сложный компульсивный и ригидный мыслительный процесс (следование жесткому расписанию, догматизм, ипохондрия, ограниченные предпочтения в выборе цветов, одежды и рациона питания) (Yuounes et al., 2022). В отличие от левостороннего варианта свППА, для которого патогномична TDP-43-ассоциированная патология типа С, при прЛВД данная патология встречается только в 64–84% случаев (Ulugut et al., 2021; Yuounes et al., 2022). В остальных случаях описаны таупатия (ассоциированная с мутацией в гене *MAPT*), TDP-43 типов А и В (в том числе ассоциированные с мутациями в генах *C9orf72*, *GRN*) (Campos et al., 2022). В 2022 г. Yuones et al. в журнале *Brain* были предложены критерии для диагностики данного варианта ЛВД.

Следующая встреча Международного общества по изучению ЛВД планируется в рамках Конгресса 19–22 сентября 2024 г. в Амстердаме (Нидерланды).

Опыт социально направленной деятельности в области двигательных расстройств специалистов медицинского центра “Клиника доктора Бальберта” (Екатеринбург)

Е.А. Морошек^{1, 2}, Т.Г. Пепеляева²

¹ Кафедра теории и методики адаптивной физической культуры Екатеринбургского филиала ФГБОУ ВО “Уральский государственный университет физической культуры” Минспорта России
² ООО “Клиника доктора Бальберта” (Екатеринбург)

В России живет огромное количество людей с ограниченными возможностями, и лишь небольшая часть из них не сталкивается с преградами, которые возникают при получении товаров и услуг, обучении, трудоустройстве, развитии и поддержании социальных связей. Данная проблема требует постоянного внимания и эффективного решения.

В этой связи весьма интересен первый опыт работы проекта “**Мамина школа**” в Екатеринбурге, направленного на помощь детям с ограниченными возможностями. Проект реализуется на базе ООО “Клиника доктора Бальберта” – медицинского центра, занимающегося реабилитацией при широком круге неврологических и ортопедических заболеваний. Суть проекта заключается в том, чтобы проводить на постоянной основе обучающие курсы для повышения квалификации не только медицинского персонала (врачей и других специалистов), но также тренеров, наставников, родителей детей с особенностями развития, тьюторов. Важной частью нашей работы является популяризация инновационных подходов к реабилитации для повышения эффективности и результативности этого процесса. Инклюзивный проект “Мамина школа” – это первый шаг в обеспечении равных возможностей для всех людей, независимо от их физических или психологических особенностей.

Родители активно поддерживают данный проект и с интересом принимают в нем участие, в первую очередь ради получения актуальной, проверенной и достоверной информации. Ведь после постановки ребенку определенного диагноза, за которым стоит приговор “ребенок-инвалид”, семья остается один на один с огромным непереработанным информационным потоком в интернете, который часто вводит в заблуждение и наталкивает на принятие неверных решений относительно реабилитации. Здесь нужна точно выверенная, адресная помощь в маршрутизации, реабилитации и повседневной жизни.

Основная целевая аудитория – это семьи, в которых имеется ребенок с ограничением в состоянии здоровья. К нам обращаются семьи, испытывающие трудности во взаимодействии с таким ребенком. Также в числе слушателей мы рады видеть специалистов, которые хотят идти в ногу со временем и получать новые знания, знакомиться с методами помощи семьям, имеющими строгую доказательную базу.

В результате большинство обратившихся после участия в лекториях семей кардинально изменили свое представление о режиме реабилитационных процессов. Очень важно, что большинство обратившихся семей стали понимать важность комплексного и раннего начала работы с ребенком. Увеличилось число

запросов от семей в помощи подбора и адаптации технических средств реабилитации. Много семей с детьми подросткового возраста пересмотрели свой взгляд на возможность социализации своих детей и интеграции их в общество. В результате понимания цели занятий и активного участия в процессе очевидным стало значительное улучшение психологического здоровья семьи.

Интересен проект открытого лектория **“Мифы и реальность ботулинотерапии”**. Для пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) со спастичностью лечение с помощью препаратов ботулинического нейротоксина (нейротоксина) типа А является обязательным методом при наличии показаний, входя в стандарт оказания реабилитационной помощи для детей с ДЦП. Также ботулинотерапию активно применяют у пациентов с дистонией и гиперкинезами.

К сожалению, многие родители отказываются от этого лечения, ссылаясь на то, что “ботулотоксин – это яд и может навредить их ребенку”. В этих суждениях они опираются на отзывы и комментарии других родителей, которыми перенасыщены социальные сети, форумы в интернете; также можно встретить непонимание и отрицание среди врачей первичного звена и даже среди специалистов, непосредственно занимающихся реабилитацией. Тогда как по данным всей доступной научной литературы и многолетней практики, при спастичности лечение препаратами ботулинического токсина типа А является безопасным и эффективным методом самого высокого уровня доказательности (уровень А) как для детей с 2-летнего возраста, так и для взрослых.

При подготовке лектория мы брали за основу распространенные мифы и типичные вопросы, которые родители, имеющие те или иные опасения, часто озвучивают на консультативном приеме относительно ботулинотерапии (“токсин может отравить ребенка”, “на инъекции ботулотоксина пациенты подсаживаются, и без них больше никак нельзя”, “расслабит так, что ребенок будет «как тря-

почка””, “делали – не помогает, толку нет” и т.д.). Лекторий проводится в двух форматах: на очных встречах с родителями, имеющими детей с ДЦП, а также на онлайн-встречах, преимущество которых является большая посещаемость и охват аудитории со всех уголков страны. Ответы на вопросы носят научно обоснованный характер, и уже после прослушивания информации большинство родителей меняют свое мнение относительно ботулинотерапии для своего ребенка.

Интересный опыт получен в рамках открытого лектория **“Адаптация домашней среды для человека с ограниченными возможностями здоровья”**. Большую часть своего времени человек проводит дома, особенно если это ребенок с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ). И очень важно, чтобы в домашних условиях ему было максимально комфортно, чтобы он был максимально самостоятельным. Для этого окружающая среда должна быть доступна и адаптирована под возможности человека. Помогая обустроить домашнюю среду, эрготерапевт прежде всего оценивает контекст семьи: в каких условиях проживает семья (квартира на 5-м этаже 5-этажного дома или частный дом за городом; есть ли возможность поменять что-то внутри дома или нужно переделать/адаптировать то, что имеется; имеет ли семья финансовую возможность что-то поменять; кто проживает с ребенком) и самое главное – каков запрос семьи и готова ли семья предпринять необходимые действия. Эрготерапевт учитывает среду не только в доме, но и вне дома, начиная с придомовой территории, а иногда и дальше.

Физическая среда должна поддерживать физиологические позы для сна, отдыха, наблюдения, игры, приема пищи, мобильности, обучения. Если она не оборудована под потребности ребенка, это повышает риски осложнений, а также ведет к отказу от активностей. Соответственно, чем раньше среда начнет соответствовать потребностям ребенка, тем меньше будет осложнений в виде отказов от движений, задержки психического развития, подвывихов, контрактур, боли.



Повседневные будни клиники.

Целевая аудитория данного открытого лектория: семьи, имеющие детей с ОВЗ. Цель — разъяснение семьям необходимости в адаптации окружающей среды и создании максимального комфорта для постоянного нахождения ребенка. Итог работы: имеет место несомненное увеличение числа обращений семей с вопросом помощи в адаптации того или иного пространства дома для улучшения качества жизни ребенка.

Еще один открытый лекторий: **“Личное развитие детей с ОВЗ”**. Социализация ребенка — это развитие малыша начиная с самого момента его рождения, процесс и результат включения индивида в социальные отношения. Она зависит от взаимодействия ребенка с окружающей средой в то время, когда ребенок будет активно впитывать всё, что он видит, слышит, чувствует. Это понимание и усвоение всех культурных и моральных норм

и ценностей, а также процессы саморазвития в том обществе, к которому ребенок принадлежит.

Важную роль в социализации играет окружающая среда. Так, в раннем детском возрасте, до 3 лет, важнейшая роль социализации отводится отдельным личностям: родителям, бабушкам, дедушкам и ближайшему окружению малыша, т.е. тем людям, которые контактируют с ним с самого рождения и в первые годы жизни. С 3 до 8 лет в работу вступают и иные институты, к примеру детский сад или иное образовательное заведение. Тут уже на воспитание ребенка, кроме ближайшего окружения, влияние оказывают воспитатели, нянечки, врачи и т.д. В период с 8 до 18 лет на личность человека огромное влияние оказывают средства массовой информации (телевидение, интернет), друзья, круг общения.

Как же проходит социализация ребенка с ОВЗ? Изначально надо отметить, что важнейшее значение тут имеет первичная социализация, т.е. всё то, что будет происходить дома. Если родители к ребенку с особенными потребностями относятся как к полноценному члену общества, вторичная социализация будет не столь сложной. К сожалению, особенных детей нередко негативно или просто настороженно воспринимают сверстники. К ним относятся не как к равным, что крайне негативно влияет на формирование личности ребенка. Следует отметить, что социализация детей с ОВЗ должна проходить практически так же, как и в случае с самым обыкновенным здоровым малышом. Однако могут потребоваться дополнительные средства. Главные проблемы, которые могут на таком пути возникнуть:

- недостаточное количество необходимых вспомогательных средств для полноценной социализации (отсутствие пандусов в школах и т.п.);
- недостаточность внимания и общения, если речь идет о детях с ОВЗ;
- упущения на этапе ранней социализации таких детей, когда они себя начинают воспринимать совершенно не так, как это должно быть.

Цель лектория: обратить внимание на воспитание детей с ОВЗ, на социум, в котором они воспитываются, на окружающую среду, на то, как она влияет на социальное воспитание, на взаимодействие со сверстниками и с родными. Целевая аудитория: семьи, воспитывающие детей с ОВЗ, специалисты, оказывающие помощь семьям.

Итог: увеличилось понимание семьями важности социализации их ребенка и число обращений семей с запросами на решение вопроса по инклюзивному образованию, по возможности нахождения ребенка с ОВЗ в детском саду.

И еще один лекторий/очная встреча в малых группах: **“Позиционирование и перемещение детей с двигательными нарушениями”**. Что такое позиционирование? Это любые приемы помощи, как с участием технических средств реабилитации, так и без них (при помощи рук или самого ребенка), которые направлены на то, чтобы помочь ребенку с нарушениями поддерживать правильное положение тела и научиться жить, используя правильное положение тела. Поза ребенка всегда должна быть безопасной и стабильной (ребенок не должен сползать, заваливаться, у него не должно быть страха падения); не должна вызывать повышения мышечного тонуса, боли; нарушать дыхание; должна помогать ребенку быть активным (наблюдать за окружающей средой, играть, общаться).

Правильное позиционирование помогает предотвратить появление вторичных осложнений, развитие деформаций, а также обеспечить симметричную выровненную позу, что даст ребенку с двигательными нарушениями больше свободы действий.

Правильное позиционирование должно поддерживаться в любом положении: лежа на спине, на животе, на боку, сидя, стоя. Для создания и поддержания правильной позы могут понадобиться такие технические средства, как: подушки для позиционирования, валики; вертикализаторы; опоры для сидения; коляски комнатные и прогулочные; коляски активного типа; ходунки.

Ключевые моменты:

- правильное распределение по поверхности опоры;
- поддержание необходимого взаимного расположения сегментов тела;
- обеспечение комфортности позы;
- удержание позы необходимое количество времени;
- способность переместиться из заданной позы и в заданную позу.

Общие правила позиционирования:

- во время нахождения в каждом из положений ребенок должен быть чем-то занят: взаимодействовать с другим человеком, играть в соответствующие возрасту игрушки/стимуляции для оптимального уровня вовлечения;
- необходимо менять позу каждые 2 ч;
- после активных движений – приятный перерыв на отдых.

Перемещение ребенка с ДЦП является еще одним очень важным аспектом в жизни семьи. Зачастую родители не задумываются о правильном и эргономичном способе перемещения, пока ребенок маленький, пока его можно носить на руках. Но по мере роста и взросления ребенка этот вопрос становится актуальным. Следовательно, чтобы сделать перемещение ребенка максимально комфортным и безопасным для родителей и самого ребенка, необходимо:

1) оценить условия, в которых оно осуществляется:

- соотношение массы тела и роста взрослого и ребенка;
- опыт, физическое состояние, навыки перемещения;
- готовность сотрудничать, физические возможности, наличие других ограничений у ребенка (гастростома, дренаж и т.д.);
- окружающая обстановка (следует убрать всё, что может помешать при перемещении: шнуры на полу, обувь и т.д.);

2) перед началом перемещения необходимо выбрать способ его выполнения, оценив, может ли подопечный оказывать помощь при

перемещении, какие вспомогательные средства доступны для использования, есть ли помощники, которых можно привлечь к участию;

3) в ходе перемещения необходимо соблюдение базовых правил:

- информировать подопечного обо всех действиях и их последовательности;
- максимально использовать возможности подопечного;
- спина человека, осуществляющего перемещение, должна оставаться прямой (сильное сгибание, переразгибание, скручивания приводят к травме).

Цель: информирование о необходимости правильного позиционирования детей с ОВЗ в любом возрасте для снижения риска вторичных осложнений. Помощь в подборе правильных технических средств реабилитации. Подбор укладок для каждого ребенка родителя, пришедшего на лекторий. Целевая аудитория: родители, воспитывающие детей с ОВЗ, обслуживающий персонал (медсестры, педагоги, социальные работники), специалисты, занимающиеся реабилитацией детей.

Итог: понимание родителями необходимости постурального контроля, появление интереса и желания облегчить ребенку ежедневную рутину, появление представлений о том, как родитель сам может адаптировать уже имеющиеся технические средства и укладки. В результате число обращений семей за подбором технических средств реабилитации значительно увеличилось. Педагоги, занимающиеся с детьми по другим направлениям (логопеды, психологи), обращаются за помощью в расширении понимания проблем постурального контроля.

Достигнутые успехи вдохновляют нас на продолжение этой важной и трудной работы. Дальнейшие планы на 2023–2024 годы включают развитие уже запущенных проектов и внедрение новых школ, таких как Школа для пациентов и родственников пациентов с ДЦП (в онлайн-формате) и др.

Роль митохондрий и нарушений энергетического обмена в центральной нервной системе в развитии нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний*

Нейроны – основная мишень необратимых повреждений при патологии митохондрий. В митохондриях экспрессируется около 1000 различных полипептидов, что составляет почти 10% всего белкового состава клетки. Недостаточность любого из этих белков и/или иные нарушения функционирования митохондрий могут стать причиной развития первичных или вторичных митохондриальных патологий с широким спектром системных проявлений, прежде всего энцефалопатией, и когнитивными расстройствами.

Согласно данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований [1–3], митохондриальная недостаточность при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе болезнях Альцгеймера, Гентингтона и Паркинсона, подтверждается:

- ранним снижением интенсивности метаболизма глюкозы в различных отделах мозга (по данным позитронно-эмиссионной томографии);
- повышением уровня лактата (по данным магнитно-резонансной спектроскопии);
- взаимодействием аномальных пептидных молекул, ответственных за развитие нейродегенерации (α -синуклеин, β -амилоид и др.), с белками энергетического метаболизма (например, глицерофосфатдегидрогеназой).

* Материал подготовлен по итогам Совета экспертов “Диагностика и лечение ранних форм когнитивных нарушений. Возможности воздействия на энергетический метаболизм нейронов” (Москва, 27.10.2021 г.) и последующего обсуждения с формированием национального экспертного консенсуса.

Проведенные исследования позволили установить прямую связь нейродегенеративных заболеваний с мутациями в генах митохондриальных белков (PRKN, DJ-1, PINK1, ATP12A2, HTRA2, HTT и др.), дефектами комплекса I дыхательной цепи митохондрий в нейронах некоторых отделов мозга, тромбоцитах и других тканях [3].

В последние годы понимание механизмов митохондриальной дисфункции при нейродегенеративной патологии вышло на качественно иной уровень [2–4]. Отмечено, что ключевым событием в развитии митохондриальной дисфункции является нарушение рецепторопосредованной и рецепторнезависимой митофагии – многокомпонентного процесса, обеспечивающего контроль числа и качества митохондрий путем элиминирования их поврежденных форм из клетки в ходе аутофагии [2, 3].

В работах последних лет показаны сходные механизмы нарушений митофагии в нейронах и глиальных клетках как при нейродегенеративных заболеваниях, так и в процессе нормального старения мозга [3]. В рецепторнезависимой митофагии (рис. 1а) при повреждении митохондрий и, как следствие, утрате мембранного потенциала экспрессируется белок PINK1, который рекрутирует в нейронах ключевой белковый элемент системы контроля качества – PRKN (паркин). Это приводит к мечению дефектной митохондрии специальным маркером убиквитином, распознаванию данной метки и сборке аутофагосомы в клетке.

Для рецепторопосредованной митофагии (рис. 1б) во многом характерны сходные меха-

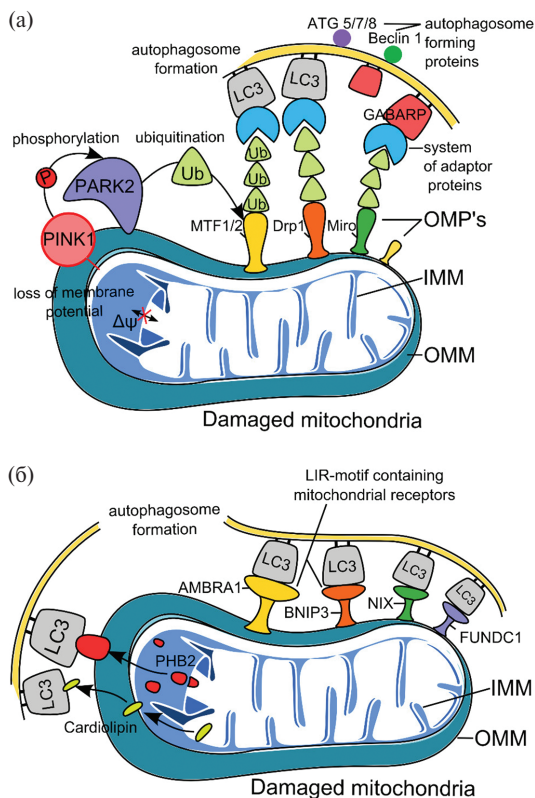


Рис. 1. Механизмы рецепторнезависимой (а) и рецепторопосредованной (б) митофагии [3].

низмы. При этом образование аутофагосомы происходит за счет экспрессии специфических рецепторов, рекрутирующих те или иные

белки, ответственные за нейродегенеративные изменения. В целом отдаленные исходы активации рецепторопосредованной и рецепторнезависимой митофагии близки [3].

Почти 30 лет назад сложились представления о роли дисбаланса системы перекисного окисления липидов и избыточной продукции свободнорадикальных форм кислорода в патогенезе различных цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [5, 6]. С тех пор пристальное внимание исследователей уделяется разработке методов их фармакологической коррекции, основанной на применении липофильных антиоксидантов, прежде всего убихинона, или коэнзима Q₁₀ (CoQ₁₀). Однако в силу структурных особенностей молекулы и низкой биодоступности при применении CoQ₁₀ оптимальный клинически значимый фармакологический (антиоксидантный) эффект может быть достигнут только при его применении в очень больших дозах, что диктует необходимость поиска и внедрения его аналогов с более благоприятным профилем фармакодинамики и фармакокинетики. К числу таких аналогов убихинона относится идебенон (рис. 2) [6–8].

Митохондрии представляют собой эссенциальные внутриклеточные мембранные органеллы, содержащие комплексы ферментов дыхательной цепи и обеспечивающие последовательный трансмембранный перенос электронов от продуктов эндогенного окисле-

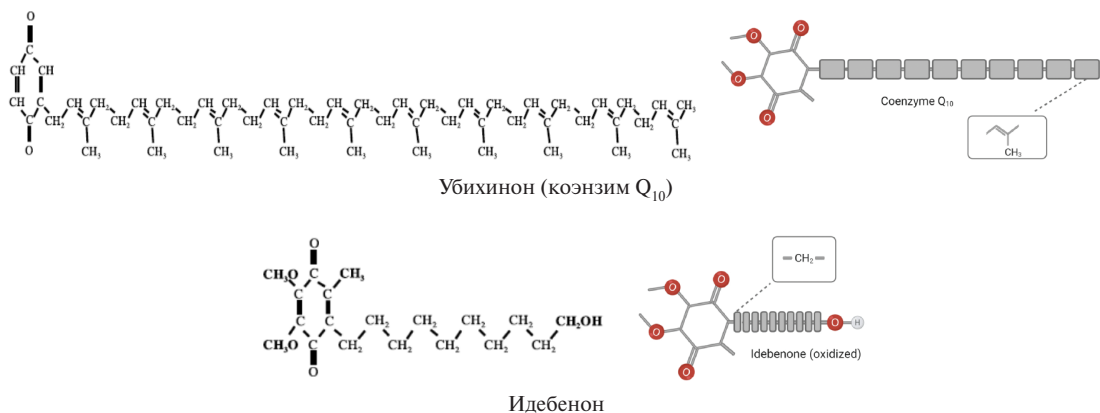


Рис. 2. Структурные формулы коэнзима Q₁₀ (CoQ₁₀) и идебенона.

ния нутриентов к кислороду с продукцией аденозинтрифосфата – основной макроэргической молекулы клеток. Функционирование дыхательных ферментных комплексов, расположенных во внутренней митохондриальной мембране, осуществляется за счет энергии окислительно-восстановительных реакций трансмембранного переноса ионов водорода (протонов) [9].

Электроны между комплексами дыхательных ферментов по поверхности митохондриальной мембраны переносит цитохром *c*, а внутри мембраны – гидрофобные “подвижные” молекулы-переносчики убихинона (CoQ) [5, 9]. Комплексы I и III в дыхательной цепи в норме неизбежно генерируют определенные количества активных форм кислорода (АФК). Однако избыточная продукция АФК может приводить не только к нарушению функционирования ферментов респираторной цепи и, как результат, угнетению продукции аденозинтрифосфата, но и к повреждению митохондриальных мембран с формированием “пор”, через которые происходит их утечка в цитоплазму клетки. Массивная кумуляция АФК в клетке индуцирует окислительный стресс, запускающий серию внутриклеточных каскадов и в конечном счете апоптотическую гибель клетки.

Ключевую роль в апоптозе клеток играет липид **кардиолипин, локализованный исключительно в митохондриальных мембранах** (рис. 3) [7, 10]. Кардиолипин богат ненасыщенными связями, легко поддающимися окислению. При повреждении митохондриальных мембран кардиолипин подвергается быстрому окислению под действием АФК, в результате его молекулярная структура необратимо изменяется. Последнее становится триггером для взаимодействий кардиолипина с цитохромом *c*, приводящих, с одной стороны, к мощной активации его пероксидазной активности, с другой – к интенсификации его выхода во внеклеточное пространство. Выход цитохрома *c* из митохондрий запускает процесс формирования апоптосомы и неконтролируемое окисление компонентов клеточных струк-

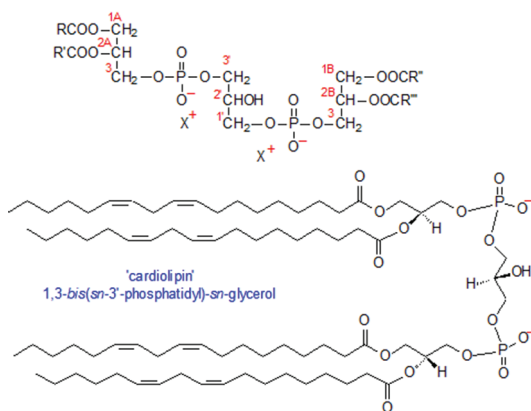


Рис. 3. Молекулярная организация кардиолипина.

тур, что в конечном счете заканчивается гибелью клетки [11].

В свою очередь, при массивной митохондриальной и клеточной гибели высвобождаются не только их продукты жизнедеятельности, но и белки, распознаваемые иммунными клетками в качестве “чужеродных” субстанций. Паттерны иммунного ответа на эти белки аналогичны иммунным реакциям при бактериальных инфекциях, могут включать активацию цитокинового шока, а клинически проявляться в виде длительно персистирующих локальных и/или системных воспалительных реакций и даже сепсиса [3].

Однако при более благоприятном сценарии, когда уровень окислительной модификации кардиолипина и цитохрома *c* в митохондриях незначителен, в клетке запускается процесс аутофагии (митофагии), приводящий к деструкции и элиминации поврежденных митохондрий [12]. Таким образом, в настоящее время принято считать, что именно интенсивность окисления кардиолипина определяет масштаб и отдаленные исходы митохондриального и клеточного повреждения, а способствование формированию его резистентности против окислительной модификации может рассматриваться в качестве потенциально эффективной стратегии предотвращения серьезных хронических, в том числе нейродегенеративных и цереброваску-

лярных патологий. В этой связи особую роль приобретают препараты гидрофобных антиоксидантов, прежде всего препараты убинона (CoQ₁₀) и витамина E.

Разработка антиоксидантов, эффективно предотвращающих митохондриальное окислительное повреждение (т.е. окисление кардиолипина), существенно осложняется проблемой их эффективной внутриклеточной и интрамитохондриальной доставки [13]. Установлено, что природные антиоксиданты, включая CoQ₁₀, даже при их применении в высокодозных режимах не могут обеспечить эффективную митохондриальную протекцию в силу суперсложной организации дыхательных комплексов, в которых кардиолипин буквально зажат между респираторными ферментами, что делает недоступными его молекулы для традиционно применяемых субстанций с антиоксидантной активностью [14].

Таким образом, важнейшим условием для реализации эффективной антиоксидантной активности “кандидатных” молекул в митохондриях является их амфифильность и способность встраиваться в суперкомплексы кардиолипина с респираторными ферментами. В настоящее время активно проводятся исследования, в том числе с применением липидных методов, нескольких митохондриально-направленных антиоксидантов с различной молекулярной организацией [5, 9].

Одним из перспективных антиоксидантов митохондриально-направленного действия является уже упомянутый выше препарат идебенон – электронейтральное соединение [12–14]. Поскольку идебенон подвергается быстрой метаболической конверсии, предполагается, что его карбоксилированный метаболит QS-10 может также проявлять антиоксидантные свойства. В силу высокой липофильности идебенон и QS-10 могут накапливаться в клетках и митохондриях, встраиваться в мембранные суперкомплексы респираторных белков, длительно защищая кардиолипин от окисления под действием локально генерируемых АФК.

Согласно данным недавно проведенного экспериментального исследования, идебенон и/или его метаболиты, помимо собственно антиоксидантного действия, могут индуцировать внутриклеточную экспрессию “омолаживающего” нейропротекторного белка Lin28A, играющего одну из ключевых ролей в активации процесса митофагии и репарации клетки [8].

Таким образом, с учетом имеющихся экспериментальных и клинических данных, очевидно, что идебенон (в России он зарегистрирован как Нобен, капсулы, 30 мг) может рассматриваться в качестве перспективного средства для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с окислительным повреждением митохондрий, в том числе сопровождающихся хроническими, длительно развивающимися когнитивными расстройствами.

Список литературы

1. Полевая Е.В. Митохондриальные нарушения при болезни Паркинсона: клинико-цитохимическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 25 с.
2. Sukhorukov VS, Mudzhiri NM, Voronkova AS, Baranich TI, Glinkina VV, Illarioshkin SN. Mitochondrial disorders in Alzheimer's disease. *Biochemistry (Moscow)* 2021;86:667-79.
3. Sukhorukov VS, Voronkov D, Baranich T, Mudzhiri N, Magnaeva A, Illarioshkin S. Impaired mitophagy in neurons and glial cells during aging and age-related disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2021 Sep;22(19):10251.
4. Saric A, Andreau K, Armand AS, Møller IM, Petit PX. Barth syndrome: from mitochondrial dysfunctions associated with aberrant production of reactive oxygen species to pluripotent stem cell studies. *Frontiers in Genetics* 2016 Jan;6:359.
5. Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Reece JB. *Campbell biology*. 11th ed. Berkeley, CA: Pearson; 2017. 1488 p.
6. Kagan VE, Wipf P, Stoyanovsky D, Greenberger JS, Borisenko G, Belikova NA, Yanamala N, Samhan Arias AK, Tungekar MA, Jiang J, Tyurina YY, Ji J, Klein-Seetharaman J, Pitt BR, Shvedova AA, Bayir H. Mitochondrial targeting of electron scavenging antioxidants: Regulation of selective oxidation vs random chain reactions.

- Advanced Drug Delivery Reviews 2009 Nov;61(14):1375-85.
7. Ji J, Kline AE, Amoscato A, Samhan-Arias AK, Sparvero LJ, Tyurin VA, Tyurina YY, Fink B, Manole MD, Puccio AM, Okonkwo DO, Cheng JP, Alexander H, Clark RS, Kochanek PM, Wipf P, Kagan VE, Bayir H. Lipidomics identifies cardiolipin oxidation as a mitochondrial target for redox therapy of brain injury. *Nature Neuroscience* 2012 Oct;15(10):1407-13.
 8. Lei D, Shao Z, Zhou X, Yuan H. Synergistic neuroprotective effect of rasagiline and idebenone against retinal ischemia-reperfusion injury via the Lin28-let-7-Dicer pathway. *Oncotarget* 2018 Jan;9(15):12137-53.
 9. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P. *Molecular cell biology*. 5th ed. New York, NY: W.H. Freeman and Co; 2006. 973 p.
 10. Mulikidjanian AY, Shalaeva DN, Lyamzaev KG, Chernyak BV. Does oxidation of mitochondrial cardiolipin trigger a chain of antiapoptotic reactions? *Biochemistry* 2018 Oct;83(10):1263-78.
 11. Dibrova DV, Cherepanov DA, Galperin MY, Skulachev VP, Mulikidjanian AY. Evolution of cytochrome bc complexes: from membrane-anchored dehydrogenases of ancient bacteria to triggers of apoptosis in vertebrates. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013 Nov-Dec;1827(11-12):1407-27.
 12. Suno M, Nagaoka A. Inhibition of brain mitochondrial swelling by idebenone. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1989 May;8(3):299-305.
 13. Nagai Y, Yoshida K, Narumi S, Tanayama S, Nagaoka A. Brain distribution of idebenone and its effect on local cerebral glucose utilization in rats. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1989 May;8(3):257-72.
 14. Gueven N, Ravishankar P, Eri R, Rybalka E. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant. *Redox Biology* 2021 Jan;38:101812.

Рефераты

Непрерывный локальный синтез дигидроксифенилаланина с помощью активного искусственного фермента для лечения болезни Паркинсона

Двигательные нарушения при болезни Паркинсона (БП) развиваются вследствие значительного снижения уровня дофамина в стриатуме. Показано, что дегенерация нейронов сопровождается снижением активности тирозингидроксилазы (ТГ) — фермента, ответственного за каталитическое превращение тирозина в предшественник дофамина дигидроксифенилаланин (ДОФА). Пероральный прием левовращающего изомера ДОФА, леводопы, в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения БП. Однако в отличие от наблюдаемого в норме непрерывного синтеза дофамина с поддержанием устойчивой его концентрации в нейронах при пероральном приеме леводопы вследствие короткого периода полужизни возникают резкие колебания ее уровня в плазме крови, что в конечном счете приводит к развитию лекарственных дискинезий. При изучении строения ТГ было показано, что активным центром данного фермента является одноядерное негемовое железо, а в ходе каталитической реакции осуществляется гидроксирование ароматического кольца тирозина через промежуточный продукт Fe(IV)=O . На основании этого было сделано предположение, что замена инактивированной ТГ в нейронах на нанозимы (класс наноматериалов, обладающих каталитической активностью) с

железореактивными центрами может обеспечить устойчивый и стабильный синтез ДОФА. Исследователи продемонстрировали высокую тирозингидроксилазную активность нанозима Fe_3O_4 , с помощью которого удалось осуществить образование Fe(IV)=O и последующее конечное образование ДОФА из тирозина. Однако несмотря на способность Fe_3O_4 имитировать каталитические активные участки нативного фермента ТГ, данный нанозим не обладает функцией захвата субстрата, что затрудняет его активность во внутриклеточной среде. В связи с этим исследователи сконструировали искусственный фермент на основе тирозинового аптамера ($\text{Apt-Fe}_3\text{O}_4$), в котором Fe_3O_4 выступил в качестве каталитического активного центра, а тирозиновый аптамер — в качестве сайта связывания субстрата. Для того чтобы $\text{Apt-Fe}_3\text{O}_4$ успешно функционировал, необходимо его накопление в дегенерирующих нейронах. Поскольку и капиллярные эндотелиальные клетки, и дофаминергические нейроны экспрессируют рецептор трансферрина (TfR), наноматериалы на основе аптамеров с TfR могут пересекать гематоэнцефалический барьер и эффективно интернализироваться нейронами. Для получения эффекта патогенетической терапии исследователи создали искусственный фермент на основе нуклеиновой кислоты — $\text{FNA-Fe}_3\text{O}_4$, структура которой представляет собой двойную цепь: она образована гибридизацией $\text{Apt-Fe}_3\text{O}_4$ с цепью из аптамера TfR и антисмыслового олигонуклеотида к мРНК α -синуклеина. На мышинных моделях БП было показано, что $\text{FNA-Fe}_3\text{O}_4$ после про-

хождения через гематоэнцефалический барьер поглощается дофаминергическими нейронами, в которых в ответ на высокие уровни мРНК α -синуклеина преобразуется в $\text{Apt-Fe}_3\text{O}_4$ и проявляет каталитическую активность для синтеза ДОФА. Одновременно реакции смещения цепи запускают терапию антисмысловыми олигонуклеотидами и флуоресцентную визуализацию гиперэкспрессированной мРНК α -синуклеина. В конечном счете $\text{FNA-Fe}_3\text{O}_4$ обеспечивал непрерывный синтез ДОФА и снижение концентрации патологического белка α -синуклеина, что в совокупности значительно уменьшало двигательные нарушения и когнитивный дефицит у мышей с БП. Таким образом, исследователи продемонстрировали большой терапевтический потенциал лечения БП созданным ими искусственным ферментом $\text{FNA-Fe}_3\text{O}_4$, что открывает новые возможности в биомедицине.

Fang X. et al. In situ continuous Dopa supply by responsive artificial enzyme for the treatment of Parkinson's disease. Nat. Commun. 2023;14:2661.

Деферипрон при болезни Паркинсона

Повышенное отложение железа в черной субстанции (ЧС) является одним из звеньев патологического процесса, ведущего к дегенерации дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона (БП). Хелатирование железа показало свою эффективность в предотвращении гибели нейронов на различных моделях БП. Ранее были опубликованы данные двух небольших плацебоконтролируемых пилотных исследований по применению деферипрона у пациентов с БП. Деферипрон — хелатор железа,

изначально применявшийся при трансфузионно-зависимой форме β-талассемии и способный проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Согласно полученным результатам, деферипрон в суточной дозе 30 мг/кг способствовал уменьшению концентрации железа в ЧС, измеренной с помощью магнитно-резонансной томографии, однако влияние данного препарата на выраженность симптоматики и прогрессирование заболевания изучено не было. Для оценки эффективности и безопасности деферипрона было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, объектом которого стали 372 пациента с впервые установленной БП, не получавшие терапию дофаминергическими препаратами. Были сформированы следующие группы: основная (n = 186), в которой больные получали терапию деферипроном в дозе 30 мг/кг, разделенной на 2 приема, и группу контроля на плацебо-терапии (n = 186). Длительность лечения в каждой группе составила 36 нед. Пациентам проводилась оценка двигательных и недвигательных нарушений по унифицированной рейтинговой шкале БП (MDS-UPDRS), ходьбы при помощи теста «Встань и иди» (TUG-test), когнитивных нарушений по Монреальской шкале (MoCa), качества жизни по опроснику PDQ-39 на исходном уровне и через 12, 24, 36 и 40 нед от начала терапии. Кроме того, выполнялся ряд исследований: магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T2* для количественной оценки уровня железа в ЧС и в режиме T1 для оценки выраженности атрофии подкорковых структур (исходный уровень и по окончании терапии); одnofотонная эмиссионная компьютерная томография для оценки пресинаптической активности дофаминового транспортера (DAT) с

помощью лиганда ¹²³I-флюоропропил-СИТ (на исходном уровне и через 4 нед после окончания терапии); анализ крови на ферритин для оценки системного уровня железа и анализ крови на пролактин, синтез которого ингибируется дофамином; общеклинический анализ для оценки профиля безопасности деферипрона (еженедельно от начала приема деферипрона или плацебо в течение 24 нед, затем ежемесячно до 40-й недели). Всего 118 участников из основной группы (63,4%) и 165 участников из группы контроля (88,7%) полностью завершили исследование. Согласно полученным результатам, средний балл по шкале MDS-UPDRS на исходном уровне составил 34,3 в основной группе и 33,2 в группе контроля и увеличился (что характеризует ухудшение состояния) на 15,6 и 6,3 балла соответственно по данным тестирования на 36-й неделе исследования (95% доверительный интервал от 6,3 до 12,2; p < 0,001). Кроме того, показано, что уровень качества жизни пациентов, получавших деферипрон, значительно ухудшился по сравнению с таковым у пациентов из группы контроля. При этом результаты тестирования по MoCa и TUG-test существенно не различались при межгрупповом сравнении. Согласно нейровизуализационному анализу, уровень железа в ЧС снижался по сравнению с исходным уровнем в большей степени у пациентов, принимавших деферипрон, чем у пациентов на плацебо. Также отмечалось увеличение средних объемов левой и правой скорлупы, правого хвостатого ядра у пациентов из основной группы, тогда как в контрольной группе данные показатели уменьшались. Межгрупповых различий в активности DAT по окончании исследования выявлено не было. Уровень ферритина снижался в большей степени при приеме

деферипрона, чем при приеме плацебо, тогда как уровень пролактина повышался в большей степени при приеме деферипрона, чем на плацебо. Основными серьезными нежелательными явлениями при приеме деферипрона были агранулоцитоз у 2 участников и нейтропения у 3 участников. Таким образом, несмотря на определенные лабораторно-инструментальные изменения, свидетельствующие об эффективном хелатировании деферипроном церебрального железа, у пациентов на начальных стадиях БП без противопаркинсонической терапии деферипрон был связан с худшими показателями паркинсонизма, чем у пациентов, принимавших плацебо-терапию, в течение 36 нед.

Devos D. et al. Trial of deferiprone in Parkinson's disease. New Engl. J. Med. 2022;387(22):2045-55.

Чрескожная стимуляция ушной ветви блуждающего нерва улучшает походку и скорость реакции при болезни Паркинсона

Недавние исследования показали, что чрескожная стимуляция шейного отдела блуждающего нерва (БН) позволяет улучшить ходьбу у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В обозреваемом исследовании оценивался эффект чрескожной стимуляции ушной ветви БН, поскольку данный вид стимуляции легче реализуется на практике и экономически более доступен. Для участия в исследовании были отобраны 12 пациентов с БП, получавшие терапию леводопой и имевшие трудности с ходьбой, но способные передвигаться самостоятельно. Всем пациентам сначала проводилась реальная стимуляция, спустя 1 нед – фиктивная. В случае реальной стимуляции электроды накладывались на козелок ушной раковины, где



находятся кожные афферентные волокна БН, при фиктивной – на мочку уха. До и сразу после стимуляции у пациентов оценивалась ходьба по разделу III унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS), по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; от 0 до нормы 10 баллов). Также оценивалась скорость реакции по фланкер-тесту. Как после фиктивной, так и после реальной стимуляции у пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение ходьбы по шкале UPDRS (фиктивная: до стимуляции – 21,5 ± 7,8 балла, после стимуляции – 19,7 ± 7,9 балла; $p = 0,003$; реальная: до стимуляции – 22,5 ± 7,5 балла, после стимуляции – 20,1 ± 7,2 балла; $p = 0,002$). Также пациенты субъективно ощущали улучшение походки по ВАШ после обоих видов стимуляции, однако статистически значимые различия были показаны только для реальной стимуляции (фиктивная: до стимуляции – 6,5 ± 1,6 балла, после стимуляции – 7,6 ± 1,9 балла; $p = 0,039$; реальная: до стимуляции – 6,3 ± 1,5 балла, после стимуляции – 7,6 ± 1,7 балла; $p = 0,011$). Авторы объясняют полученные результаты возможным плацебо-эффектом. При детальном анализе было показано статистически значимое увеличение длины и высоты шага, скорости ходьбы, а также скорости реакции, оцениваемой по фланкер-тесту, только после реальной стимуляции. Таким образом, было показано, что чрескожная стимуляция ушной ветви БН улучшает некоторые параметры ходьбы, однако эффективность данной методики требует уточнения на более крупной выборке больных.

Marano M. et al. Transcutaneous auricular vagus stimulation improves gait and reaction time in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2022;37:2163–64.

Открытие гематоэнцефалического барьера с помощью фокусированного ультразвука у приматов и пациентов с болезнью Паркинсона: целевая доставка AAV-вектора под контролем позитронно-эмиссионной томографии

В настоящее время существуют различные перспективные подходы генной терапии для нейродегенеративных заболеваний. Перенос генов, опосредованный вектором на основе аденоассоциированного вируса (AAV), обладает рядом преимуществ, однако его существенным ограничением является невозможность эффективного преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при системном введении. Недавно сообщалось об успешном применении методики низкоинтенсивного фокусированного ультразвука (ФУЗ) в сочетании с внутривенным введением ультразвуковых контрастных агентов (микропузырьков) для локального преходящего повышения проницаемости ГЭБ. Предполагается, что данная методика может позволить осуществлять таргетную церебральную доставку вирусных векторов первоначально на мышинных моделях болезни Паркинсона (БП), болезни Гентингтона и болезни Альцгеймера, а затем, при условии ее эффективности и безопасности, и у пациентов с данными заболеваниями. Для подтверждения гипотезы была осуществлена внутривенная доставка AAV-вектора в базальные ганглии после открытия ГЭБ при помощи ФУЗ у нормальных и страдающих паркинсонизмом нечеловекообразных приматов. На 1-м этапе двум приматам проводилась процедура ФУЗ для оценки безопасности и возможности открытия ГЭБ в нескольких

областях мозга, вовлеченных в патологический процесс при БП. В качестве мишенной использовались премоторная кора, задняя венотралатеральная область таламуса, стриатум (хвостатое ядро и скорлупа) и структуры среднего мозга (субталамическое ядро и черная субстанция). Повышение проницаемости ГЭБ оценивалось путем сравнения T1-взвешенных магнитно-резонансных изображений до и после введения гадолиния, который в норме не проникает через ГЭБ. В результате было продемонстрировано локальное накопление гадолиния в целевых зонах, при этом нарушения проницаемости ГЭБ в других областях головного мозга обнаружено не было. Проницаемость ГЭБ восстанавливалась в течение 24 ч. Патологических изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, какого-либо неврологического дефицита или поведенческих нарушений у животных во время последующего наблюдения не отмечалось. На 2-м этапе 5 приматам выполнялось внутривенное введение векторов на основе AAV серотипа 9 (AAV9), экспрессирующего зеленый флуоресцентный белок (GFP) под контролем промотора синапсина человека (hSyn) (AAV9-hSyn-GFP). Предварительно у всех животных оценивался уровень антител, нейтрализующих AAV9 (NAb): положительный титр был выявлен у 2 из 5 приматов. По прошествии 4 нед от момента введения AAV9-hSyn-GFP мозг животных исследовался посмертно для оценки нейрональной экспрессии GFP. В ходе иммуногистохимического анализа и при флуоресцентной микроскопии у приматов, не имевших NAb, обнаружены кластеры GFP-положительных нейронов в областях, подвергшихся воздействию ФУЗ. В свою очередь, у серопозитивных животных экспрессии GFP ожи-

даемо не наблюдалось. При макро- и микроскопическом исследовании тканей головного мозга не было выявлено каких-либо патологических изменений, что в очередной раз свидетельствовало о безопасности методики. Аналогичное открытие ГЭБ при помощи ФУЗ было продемонстрировано у 3 пациентов с БП. Для контроля проницаемости ГЭБ использовался метод позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -холином – радиофармпрепаратом, не способным в нормальных физиологических условиях проникать через ГЭБ. Целевыми зонами для создания локального открытия ГЭБ являлись скорлупа и средний мозг. В результате было продемонстрировано увеличение поглощения ^{18}F -холина на 90% в скорлупе и на 61% в среднем мозге по сравнению с соответствующими “неоткрытыми” областями на контралатеральной стороне. Таким образом, обозреваемое исследование показывает, что повышение проницаемости ГЭБ при помощи ФУЗ может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной методики целенаправленной доставки генных препаратов, что является большим успехом в области генной терапии.

Blesa J. et al. BBB opening with focused ultrasound in nonhuman primates and Parkinson's disease patients: targeted AAV vector delivery and PET imaging. Sci. Adv. 2023;9(16):eadf4888.

Изменения предпочтения в выборе конечности после таламотомии методом фокусированного ультразвука при лечении тремора

С появлением в клинической практике методики высокоинтенсивного фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) таламотомия вновь стала популярным хирургическим методом лече-

ния эссенциального и других видов тремора. Основной мишенью МР-ФУЗ для таламотомии является вентральное промежуточное ядро (ВПЯ) таламуса, на котором замыкается дентато-рубро-таламический (ДРТ) тракт, являющийся, по некоторым данным, основным субстратом для передачи треморогенной активности. Таким образом, пересечение данного тракта уменьшает выраженность дрожания. Несмотря на множество преимуществ МР-ФУЗ-таламотомии, заключающихся в том числе в ее малоинвазивности и безопасности, у пациентов в послеоперационном периоде могут возникнуть нарушения походки и равновесия. Кроме того, в ряде случаев после проведенных операций с повреждением ДРТ-тракта отмечались временные нарушения функции конечности. Было высказано предположение, что эти симптомы связаны с нарушением проприоцепции, однако влияние ВПЯ таламуса на данную сенсорную систему не было до конца определено. Проприоцепция состоит из чувства позиции (определения положения тела в пространстве) и кинестезии (определения движений тела и конечностей). Ранее с помощью механизированной системы оценки были получены доказательства нарушения проприоцепции под воздействием длительной глубокой стимуляции ВПЯ, на основании чего была предположена гипотеза об аналогичном исходе при МР-ФУЗ-таламотомии. Целью исследования было определить влияние МР-ФУЗ-таламотомии как на функцию конечностей, так и на проприоцепцию. Объектом исследования стали 17 пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ) и 1 пациент с дрожательной формой болезни Паркинсона (БП), которым, как правило, операция была проведена на стороне, контралатеральной веду-

щей руке. У всех пациентов с помощью роботизированного экзоскелета Kinarm оценивалось выполнение 4 задач – визуально-направляемые движения, попадание по объектам, сопоставление положения рук и кинестетическое сопоставление. Также проводилась оценка выраженности дрожательного гиперкинеза по шкале клинической оценки тремора (CRST). Через 3 мес после операции результаты по шкале CRST были статистически ниже по сравнению с исходным уровнем (до операции – $18,9 \pm 1,3$ балла, через 3 мес – $6,7 \pm 1,2$ балла; $p < 0,001$). Положительный эффект операции также сохранялся и по прошествии 1 года ($7,9 \pm 1,4$ балла; $p < 0,001$). Через 3 мес после таламотомии наблюдалась следующая тенденция: чем больших размеров был послеоперационный очаг, тем менее выражен тремор. В предоперационном периоде наблюдалось снижение скорости и качества выполнения визуально-направляемых движений из-за тремора. В 1-й же день после операции данные показатели заметно улучшались, однако статистически значимых изменений через 3 мес или через 1 год не наблюдалось. Анализ движений из категории попадания по объектам продемонстрировал, что пациенты в послеоперационном периоде меняли предпочтение в выборе руки для выполнения этого упражнения. Количество попаданий по движущимся объектам было значительно больше при использовании руки, ипсилатеральной очагу абляции. При этом данное изменение было вызвано именно более активным вовлечением конечности и увеличением площади, где она была задействована, а не точностью попадания в объект. В противоположность этому, количество попаданий в мишени рукой, контралатеральной очагу абляции, снизилось, хотя зона, охватываемая этой

конечностью, не изменилась. Все эти результаты свидетельствуют о снижении эффективности выполнения задачи при использовании изначально ведущей руки, однако на момент окончания исследования все пациенты более активно задействовали ту же руку, что и на дооперационном этапе. Показатели сопоставления положений рук и кинестетического сопоставления оставались неизменными на протяжении всего периода наблюдения. Это первое исследование количественной оценки влияния МР-ФУЗ-таламотомии на проприоцепцию и функционирование конечностей.

Swyntink-Binnema C. et al. Limb preference changes after focused-ultrasound thalamotomy for tremor. Mov. Disord. 2023;38(5):831-42.

Фосфорилированный α-синуклеин в шванновских клетках кожи: новый биомаркер мультисистемной атрофии

Перечень потенциальных биомаркеров, который мог бы помочь в ранней диагностике нейродегенеративных заболеваний, пополнился новым кандидатом – фосфорилированным α-синуклеином (p-syn) в дермальных нервных окончаниях для диагностики мультисистемной атрофии (МСА). При МСА происходит накопление p-syn в виде глиальных цитоплазматических включений (телец Паппа–Лантоса) в центральной нервной системе. В обозреваемой статье исследуется возможность обнаружения p-syn в немиелинизирующих шванновских клетках кожи (клетках Шванна–Ремака) и предлагается использование данного феномена в качестве биомаркера для МСА. Были проанализированы образцы кожи, полученные с помощью панч-биопсии у 46 пациентов с МСА, 50 пациентов с другими синуклеинопатиями

(болезнь Паркинсона (БП), деменция с тельцами Леви (ДТЛ)) и у 50 пациентов из контрольной группы. Агрегаты p-syn были обнаружены у 78% пациентов с МСА и у 100% пациентов с БП и ДТЛ. В группе контроля подобных находок не было. При определении локализации нахождения данных включений у 78% пациентов с МСА включения обнаружены в клетках Шванна–Ремака, в то время как при других исследованных синуклеинопатиях все включения локализовались в нейронах субэпидермального сплетения. Иммуноэлектронная микроскопия также зафиксировала, что указанные включения в клетках Шванна–Ремака присутствовали только у пациентов с МСА и отсутствовали у пациентов с БП и ДТЛ. Таким образом, проведенная работа демонстрирует потенциальную ценность обнаружения данных агрегатов в качестве биомаркера МСА, что может облегчить раннюю диагностику и лечение этого заболевания, а также обеспечить раннюю диагностику нейродегенеративных заболеваний у лиц, имеющих риск феноконверсии в МСА, – у пациентов с расстройствами поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз или изолированной вегетативной дисфункцией. В отличие от существующих биомаркеров, направленных на изучение динамики агрегации α-синуклеина (методика RT-QuIC и ее аналоги), которые требуют дорогостоящего оборудования и выполняются в течение длительного времени, данный метод относительно прост. Однако для подтверждения полученных авторами результатов необходимо проведение дальнейших проспективных и более крупномасштабных исследований.

Donadio V. et al. Phosphorylated α-synuclein in skin Schwann cells: a new biomarker for multiple system atrophy. Brain. 2023;146(3):1065-74.

Агрегаты тау-белка, полученные от пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом, вызывают симптомы заболевания у приматов

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – нейродегенеративное заболевание из группы таупатий, характеризующееся различными двигательными и когнитивными нарушениями, включая глазодвигательные расстройства, постуральную неустойчивость, паркинсонизм и деменцию лобного типа. Гистопатологическая картина ПНП представлена нейрональными и глиальными включениями 4R-тау-белка (изоформа белка с 4 повторами связывания микротрубочек), нарушающими работу клеток. Механизмы, лежащие в основе возникновения и распространения тау-патологии у пациентов с ПНП, остаются плохо изученными. Недавние экспериментальные исследования на трансгенных мышцах показали, что распространение от клетки к клетке происходит прионоподобным образом. Согласно этой патофизиологической модели, агрегаты неправильно свернутого тау-белка взаимодействуют с близлежащими растворимыми молекулами тау-белка и индуцируют их полимеризацию, распространяясь далее в анатомически и функционально связанные области мозга. Очередное доказательство прионоподобности тау-белка при нейродегенеративных заболеваниях было получено международной англо-французской группой исследователей в эксперименте на приматах. Переданные Банком головного мозга Сальпетриер образцы тканей среднего мозга и лобной коры пациента с патоморфологически подтвержденным ПНП и смешанной таупатией (ПНП/болезнь Альцгеймера), а также аналогичные ткани, полу-

ченные у здоровых добровольцев, были гомогенизированы. После оценки параметров агрегации образец ткани среднего мозга пациента с ПНП (как показавший наибольшую агрегационную активность) и образцы тканей контрольной группы были введены под стереотаксическим контролем в супранигральную область головного мозга макак-резус. В течение 18 мес оценивались основные кинематические и поведенческие параметры, а также когнитивное поведение: простая и усложненная задачи на извлечение объекта. В дальнейшем макаки были усыплены и проведено гистологическое исследование. При оценке через 12 и 18 мес были выявлены следующие изменения: у макак, получивших инъекции образцов тканей головного мозга пациентов с ПНП, развились изменения походки, напоминающие таковые при синдроме паркинсонизма: увеличение продолжительности выполнения шага, уменьшение длины шага и диапазона активных движений. При выполнении простой задачи разницы между двумя группами обнаружено не было, однако выполнение усложненной задачи, направленной на оценку исполнительской функции, сопровождалось большим количеством ошибок и занимало гораздо больше времени, причем выраженность этих симптомов увеличивалась на протяжении всего срока проведения эксперимента. При гистологическом исследовании головного мозга обезьян были обнаружены изменения, связанные с накоплением 4R-тау в области черной субстанции и таламуса (в области инъекции), а также в отделах, расположенных ростральнее (базальных ядрах), в то время как 3R-тау обнаружено не было. У макак контрольной группы не выявлено какой-либо тау-патологии. Также у макак с таупатией показано снижение на 19,3%

количества дофаминергических нейронов черной субстанции. Таким образом, в эксперименте показана возможность “инфицирования” ткани головного мозга патологическим тау-белком, полученным из мозга пациента с ПНП, что еще раз подтверждает теорию о прионоподобном распространении тау-белка при нейродегенеративной патологии.

Darricau M. et al. Tau seeds from patients induce progressive supranuclear palsy pathology and symptoms in primates. Brain. 2023;146:2524-34.

Болезнь Гентингтона с небольшой степенью экспансии CAG-повторов

Болезнь Гентингтона (БГ) – нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное патологической экспансией тринуклеотидных цитозин-аденин-гуаниновых (CAG) повторов в гене *HTT*. Типичная клиническая картина заболевания представлена двигательными, когнитивными и психическими расстройствами. Как правило, БГ подозревают у пациентов с характерным двигательным симптомом – хореей, а диагноз устанавливается на основании положительного генетического тестирования. Однако когнитивные нарушения и психиатрические симптомы могут манифестировать задолго до двигательных проявлений БГ и являться основной причиной инвалидизации больных. В норме 1-й экзон гена *HTT* содержит последовательность из 6–35 CAG-повторов. В случае БГ число повторов превышает патологический порог в 35 копий, с полной пенетрантностью выше 39 CAG-повторов и неполной пенетрантностью для 36, 37 и 38 повторов. Известно, что клиническая картина у носителей небольшой CAG-экспансии обыч-

но является более легкой, чем при большом числе повторов. Цель исследования – изучить фенотип БГ у пациентов, количество CAG-повторов у которых находится в пределах зоны “неполной пенетрантности” (36–38 копий), а также определить, отличается ли он от классического фенотипа БГ. Всего в исследование было включено 35 пациентов (18 манифестных и 17 бессимптомных носителей), имевших от 36 до 38 CAG-повторов в гене *HTT*. Среди них у 11 были проведены детальное нейропсихологическое обследование и оценка двигательных нарушений по ряду стандартизированных международных шкал. Аналогичная оценка нарушений в двигательной и когнитивной сферах выполнена 11 пациентам с 40–42 CAG-повторами, которые были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами 1-й группы. Интересно, что не было выявлено существенных расхождений по выраженности когнитивных и психических нарушений у пациентов из этих двух групп. Важное межгрупповое различие заключалось в том, что у пациентов с 40–42 CAG-повторами заболевание значительно чаще дебютировало с развития хорей (11/11 пациентов с 40–42 CAG повторами vs 6/11 пациентов с 36–38 CAG-повторами; $p = 0,04$). Кроме того, исследователи проанализировали данные 243 пациентов с 36–38 CAG-повторами и 4675 пациентов с 40–42 CAG-повторами, включенных в базу данных ENROLL-HD (платформа клинических исследований и крупнейшее в мире обсервационное исследование семей с БГ). В итоге была подтверждена обнаруженная ранее закономерность: пациенты с разной степенью экспансии CAG-повторов обладали сходными когнитивными нарушениями, но различными двигательными проявлениями БГ. В случаях отсутствия



классического двигательного проявления БГ – хореи – у клиницистов значительно чаще возникали сомнения в правомочности диагноза, поэтому пациентам с небольшой степенью экспансии CAG-повторов диагноз устанавливается значительно позже, чем у пациентов с большим количеством CAG-повторов, несмотря на сходный возраст дебюта заболевания. Поэтому неврологи, помня о такой закономерности, должны исключать БГ у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями без хореических гиперкинезов, в том числе с целью дальнейшего генетического консультирования родственников из группы риска в данной семье.

Heinzmann A. et al. Huntington's disease with small CAG repeat expansions. Mov. Disord. 2023;38:1294-1306.

Аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии в Европе: частота, возраст дебюта и тяжесть заболевания у 677 пациентов

Стремительное развитие технологий массового параллельного секвенирования привело к тому, что за последнее десятилетие было открыто множество новых генов и фенотипов аутосомно-рецессивных атаксий (АРА). В настоящее время насчитывается свыше 170 заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющихся атаксией. Для получения актуальной информации об эпидемиологии АРА в Европе было проведено многоцентровое исследование, в которое были включены данные пациентов из единого международного реестра АРА (пациенты, наблюдавшиеся в период с 2013 по 2022 г. в 23 различных медицинских центрах). Основными критериями включения в реестр являлись наличие генетически подтвер-

жденной АРА или дебют атаксии до 40 лет у лиц без семейного анамнеза (который мог бы свидетельствовать об аутосомно-доминантном наследовании) при условии исключения у них приобретенных (ненаследственных) причин атаксии и наиболее частых аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий, вызванных экспансией микросателлитных повторов. Поскольку первоочередной задачей обозреваемого исследования являлось уточнение показателей заболеваемости и распространенности наиболее редких и плохо изученных АРА, пациенты с атаксией Фридрейха (n = 112) были исключены из анализа. Таким образом, были проанализированы данные 677 пациентов, что делает это исследование крупнейшим в Европе в настоящее время. В 59% случаев диагноз был уточнен в ходе молекулярно-генетического обследования: наиболее часто верифицировались аутосомно-рецессивная спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ (ARSACS; 13%) и спастическая параплегия 7-го типа (SPG7; 10%), следующими по частоте выявления были мозжечковая атаксия с невропатией и вестибулярной арефлексией (синдром CANVAS), атаксия с глазодвигательной апраксией 2-го типа (AOA2), атаксия-телеангиэктазия (АТ) и SYNE1-ассоциированная атаксия (все по 7%). Несколько реже выявлялись атаксии, ассоциированные с мутациями в генах COQ8A (5%), POLG (4%), ANO10 (3%) и APTX (3%). Наряду с этим обнаружено 62 “сверхредких” варианта АРА (каждый ≤2%, обычно они выявлялись только у 1–3 пациентов с АРА). Дебют ARSACS, АТ и COQ8A-ассоциированной атаксии приходился на 1-е десятилетие жизни, тогда как SPG7, POLG- и ANO10-ассоциированные атаксии дебютировали в среднем на 4-м десятилетии. Наиболее поздний воз-

раст дебюта показан для синдрома CANVAS – 53 [49; 61] года. Темп прогрессирования заболевания рассчитывался путем деления балльных результатов по шкале атаксии (SARA) на длительность заболевания (в годах). Полученные результаты (медиана баллов по шкале SARA в год) свидетельствуют об относительно более быстром прогрессировании симптоматики у пациентов с АТ (1,4 балла/год) по сравнению с пациентами с CANVAS (0,9 балла/год), ARSACS (0,6 балла/год) и SPG7 (0,6 балла/год). Продолжительность АРА у данных пациентов составляет в среднем более 10 лет, при этом наибольшая продолжительность зафиксирована у пациентов с ARSACS – около 26 лет. Большинство пациентов с SPG7, COQ8A- и ANO10-ассоциированными атаксиями, посещающих клиники, по-прежнему передвигаются самостоятельно, в то время как >40% пациентов с ARSACS, AOA2, SYNE1- и POLG-ассоциированными атаксиями вынуждены использовать инвалидное кресло для передвижения. Авторы указывают на возможность использования данных результатов для подготовки будущих клинических исследований на когорте пациентов с АРА.

Traschütz A. et al. Autosomal recessive cerebellar ataxias in Europe: frequency, onset, and severity in 677 patients. Mov. Disord. 2023;38:1109-12.

Транскраниальная магнитная стимуляция предклинья для лечения болезни Альцгеймера: рандомизированное плацебоконтролируемое исследование

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем.

В настоящее время рТМС рассматривается в качестве новой неинвазивной терапевтической стратегии в борьбе с деменцией при болезни Альцгеймера (БА). Показано, что у пациентов на ранних стадиях БА наибольшее отложение патологического белка β -амилоида и фосфорилированного тау-белка наблюдается в области предклинья. Данная структура принадлежит к области ассоциативной коры головного мозга и ответственна за ряд когнитивных функций, таких как кратковременная память, самосознание и процессы пространственно-ориентированного поведения. Кроме того, предклинье является ключевой структурой нейросети, обеспечивающей базовую метаболическую активность в состоянии покоя (default mode network). Именно нарушение функционирования данной сети, подтверждаемое в работах с применением радионуклидных методов нейровизуализации, наблюдается у пациентов еще на доклинических стадиях БА. Всё это позволяет предположить, что воздействие на предклинье с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) может привести к замедлению снижения когнитивных функций у пациентов с БА. Для подтверждения данного предположения и оценки профиля безопасности рТМС было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое 24-недельное исследование, участниками которого стали 50 пациентов с БА на стадии легкой и умеренной деменции. Диагноз БА устанавливался согласно действующим критериям (International Working Group, 2021). Кроме того, все пациенты получали терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы в течение не менее 6 мес. В ходе исследования были сформированы две группы: 25 пациентам проводилась рТМС,

другим 25 пациентам – фиктивная ТМС. На 1-м этапе сеансы рТМС или их имитация проводились 5 дней в неделю на протяжении 2 нед, затем следовал этап “поддерживающей стимуляции”: на протяжении 22 нед пациентам выполнялась данная процедура 1 раз в неделю. На исходном уровне всем пациентам проводилась оценка когнитивных нарушений по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR), когнитивной субшкале в шкале оценки БА (ADAS-COG), краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и опроснику для оценки повседневной активности больного деменцией (ADCS-ADL). Согласно результатам исследования, у пациентов, получавших рТМС, отмечалось статистически значимое замедление ухудшения когнитивных функций по сравнению с пациентами, получавшими фиктивную ТМС ($p = 0,038$ для межгруппового сравнения результатов по CDR), при этом доля пациентов с минимальным ухудшением в когнитивной сфере по данным CDR составила 68,2% в группе пациентов, получавших рТМС, и 34,7% в группе фиктивной ТМС ($p = 0,035$ для ADAS-COG; $p = 0,041$ для MMSE; $p < 0,001$ для ADCS-ADL). Из всей когорты пациентов с БА у 8 отмечалось развитие нежелательных явлений (7 пациентов, получавших рТМС, и 1 пациент, получавший ее имитацию), включая легкую головную боль ($n = 3$), локальный дискомфорт кожи головы в месте стимуляции ($n = 4$) и т.д. Таким образом, рТМС предклинья является эффективной и безопасной методикой для лечения БА.

Koch G. et al. Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: a randomized, sham-controlled trial. Brain. 2022;Oct 25. doi: 10.1093/brain/awac285.

Диагностика и исходы болезни Вильсона с поздним началом

Болезнь Вильсона (БВ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся нарушением обмена меди с ее повышенным отложением в различных органах (в основном в печени, почках, головном мозге, роговице). Диагноз БВ ставится по результатам клинического осмотра, биохимических и молекулярно-генетического исследований. Как правило, БВ манифестирует в детском и молодом возрасте: в среднем от $18,5 \pm 11$ до 28 ± 9 лет. Работ о поздних формах БВ (дебют симптоматики после 40–70 лет) чрезвычайно мало. В обозреваемом исследовании проведен анализ когорты пациентов с БВ, развившейся после 40 лет, выделенной среди 552 пациентов с данным заболеванием из французского реестра. Всего выявлено 45 пациентов (8%): медиана возраста дебюта симптоматики составила 45 [42; 50] лет, медиана возраста на момент постановки диагноза – 49 [43; 53] лет; самому старшему пациенту на момент постановки диагноза было 64 года. У 20 пациентов (44%) клиническая картина заболевания была представлена преимущественно неврологическими нарушениями (церебральная форма), у 13 (29%) – признаками поражения печени (абдоминальная форма), а у 12 (27%) диагноз был установлен в ходе семейного скрининга или случайным образом. У 39 из 45 пациентов были известны результаты генетического обследования: в большинстве случаев (28 из 39 пациентов) обнаружены мутации в компунд-гетерозиготном состоянии; наиболее частой мутацией была известная замена 3207C>A (H1069Q). У пациентов с церебральной формой БВ наблюдались дизартрия (12/20), дистония (10/20), постурально-кинетице-



ский тремор (10/20), нарушение походки (9/20), когнитивные нарушения (8/20), паркинсонизм (7/20), гиперсаливация (4/20), мозжечковый синдром (3/20), депрессия (4/20) и поведенческие расстройства (2/20). У 14 пациентов (70%) клиническая картина была типична для заболевания, при офтальмологическом осмотре наблюдались кольца Кайзера–Флейшера, а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга – характерное повышение магнитно-резонансного сигнала в режиме FLAIR от базальных ядер, таламусов, среднего мозга и моста. При этом медиана времени от появления первых симптомов до установки диагноза у этих больных составила 19 [11,5; 33] мес. Другие 6 пациентов (30%) имели необычные для БВ проявления (цервикальная дистония, $n = 1$; писчий спазм, $n = 2$; функциональное двигательное расстройство, $n = 2$; изолированная дизартрия, $n = 1$). Учитывая наличие атипичной клинической картины, диагноз БВ устанавли-

вался значительно позже: медиана 120 [12; 120] мес. Определенные трудности в верификации нарушения обмена меди также возникали в связи с тем, что у всех 6 пациентов визуализировалась нормальная магнитно-резонансная картина головного мозга и у подавляющего большинства (5 из 6 пациентов) отсутствовали кольца Кайзера–Флейшера. При этом поражение печени было диагностировано у 5 из 6 пациентов. В группе пациентов с абдоминальной формой БВ у 77% больных был цирроз печени; 6 пациентам потребовалась трансплантация печени. Кольца Кайзера–Флейшера были обнаружены более чем у половины больных (60%), при этом наиболее часто отложение меди в роговице наблюдалось у пациентов с циррозом печени. Восемью пациентам было проведено МРТ-исследование: в 37,5% наблюдались характерные для БВ нейровизуализационные изменения. У лиц со случайно выявленной при семейном скрининге мутацией в гене *ATP7B* в 43% слу-

чаев наблюдались легкие нарушения функции печени; кольца Кайзера–Флейшера были обнаружены у 2 пациентов. Пациенты с нормальными показателями медного обмена ($n = 3$) не получали специфическую терапию, но соблюдали диету с ограничением потребления меди. По прошествии 7 лет их состояние оставалось стабильным, а неврологический осмотр не выявил каких-либо отклонений от нормы. Все пациенты, за исключением 3 вышеуказанных, получали медикаментозную терапию и/или хирургическое лечение. Среди пациентов с церебральной формой БВ у 84% наблюдалось клиническое улучшение (в том числе полное клиническое выздоровление у 7 из 20 пациентов). У 70% пациентов с абдоминальной формой БВ показано улучшение функции печени по данным лабораторной диагностики.

Nilles C. et al. Diagnosis and outcomes of late-onset Wilson's disease: a national registry-based study. Mov. Disord. 2023;38:321-32.

Памяти Джона Уолша (1920–2022)



В конце 2022 г. ушел из жизни выдающийся британский ученый, внесший основополагающий вклад в разработку патогенетического лечения болезни Вильсона (гепатолентикулярной дегенерации), – Джон Уолш (John Michael Walshe). Отец d-пеницилламина и других препаратов прожил фантастически долгую и насыщенную жизнь, на протяжении которой он был ярким примером беззаветной преданности науке.

Дж.М. Уолш родился в Лондоне и был младшим сыном сэра Фрэнсиса Уолша, одного из крупнейших неврологов Англии. После окончания школы в 1939 г. он поступил в Тринити-колледж в Кембридже для изучения естественных наук. Во время Второй мировой войны он служил капитаном Королевского медицинского корпуса на Ближнем Востоке, а затем вернулся, чтобы завершить обучение в больнице Универ-

ситетского колледжа в Лондоне. Именно здесь зародился его интерес к изучению болезни Вильсона, увенчавшийся эпохальным открытием d-пеницилламина для лечения этого загадочного и фатального недуга. Следует подчеркнуть, что этот триумф Джона Уолша был отнюдь не случайностью, а результатом его глубокого погружения в метаболическую медицину и методы молекулярной и аналитической химии.

К началу 1950-х годов было признано, что повреждение печени, мозга и других жизненно важных органов при болезни Вильсона можно предотвратить или уменьшить путем удаления избытка меди из организма. Уолш в тот момент как раз начал работать над врожденными нарушениями метаболизма аминокислот вместе с Чарльзом Дентом в больнице Университетского колледжа; в ходе изучения врожденных

нарушений экскреции аминокислот он обнаружил d-пеницилламин в моче пациента с заболеванием печени, который принимал пенициллин по поводу сочетанной инфекции. Введя себе большую внутривенную дозу пенициллина, Уолш на своем организме воспроизвел ранее сделанное им по счастливой случайности хроматографическое открытие. Это позволило подтвердить, что d-пеницилламин (аминокислота, родственная цистеину) является важным катаболитом пенициллина. Однако докторская диссертация Дж.М. Уолша, включавшая эти новые открытия, была отклонена Кембриджским университетом. Вскоре после этого он получил стипендию Фулбрайта для работы под руководством Чарльза Дэвидсона в Мемориальной лаборатории Торндайка в Бостонской городской больнице. В это время Дерек Денни-

Браун, заведующий неврологическим отделением больницы, лечил мужчину с болезнью Вильсона инъекциями британского антилюизита (первого хелатного препарата для выведения меди из организма). На обратном пути из палаты после осмотра пациента в процессе дискуссии о дальнейшей терапевтической тактике Уолш высказал Дэвидсону предположение, что химическая формула пенициллина может придавать ему медь-хелатирующие свойства. Дэвидсон с энтузиазмом воспринял это предложение и сумел получить 2 г кристаллического порошка с сернистым запахом. Уолш сам принял 1 г без каких-либо побочных эффектов, а затем дал пациенту Денни-Брауна остальную часть, продемонстрировав при этом значимое увеличение экскреции меди с мочой.

Закончив стипендиальный год, Уолш вернулся в больницу Университетского колледжа в 1956 г. и в конце концов сумел получить достаточное количество d-пенициллина для продолжения клинических исследований. Его отец, который обучался у самого Киннира Вильсона (описавшего рассматриваемое заболевание) и работал в больнице Университетского колледжа и Национальном неврологическом госпитале на Квин-сквер, смог найти трех добровольцев с болезнью Вильсона. У всех троих после тестовой дозы d-пени-

циллина был получен выраженный куприурез, но двоим пациентам, находившимся под наблюдением профессора Каммингса в Национальном госпитале, была предписана традиционная терапия британским антилюизитом. Третий пациент, 16-летняя девочка, находившаяся под наблюдением доктора Эшби в больнице Уиттингтона, согласилась продолжить прием d-пенициллина. До лечения она была прикована к постели, не могла самостоятельно ходить, есть и одеваться, а основным клиническим синдромом был выраженный неконтролируемый тремор в сочетании с мышечной ригидностью. После года непрерывного лечения всем стало очевидно, что признаки паркинсонизма у этой пациентки значительно уменьшились.

Вскоре Уолш занял клиническую академическую должность на медицинском факультете Кембриджского университета и должность консультанта в больнице Адденбрука. Его заявления о d-пенициллинах по-прежнему воспринимались лидерами в области изучения болезни Вильсона со скептицизмом, хотя и Денни-Браун, и Каммингс признавали ограниченный терапевтический потенциал британского антилюизита и необходимость разработки более эффективных методов лечения. Лишь в 1960 г., после того как Уолш опубликовал дополнительные

убедительные данные в журнале *Lancet* и аналогичные положительные результаты были сообщены Шейнбергом и Штернлибом, предложенное лечение болезни Вильсона получило широкое признание. Но на фоне всеобщих восторгов о “спасительности” d-пенициллина Дж.М. Уолш опять был на шаг впереди других исследователей и раньше всех понял, что данный препарат имеет потенциально серьезные побочные эффекты и недостатки. В течение следующих 30 лет его настойчивость и новаторство в сочетании с глубокими знаниями в области молекулярной химии привели к открытию двух более эффективных препаратов для лечения болезни Вильсона: триэтилтетрамина (триентина) в 1960-х годах и тетратиомолибдата аммония 20 лет спустя. Показательно, что почти все его наиболее значимые статьи были написаны им единолично. Как и многие другие представители его поколения, он без колебаний шел на эксперименты над собой в ситуациях, когда чувствовал, что это необходимо и оправдано. И хотя по натуре Уолш был “одиноким волком”, он умел поддерживать тесное сотрудничество и даже дружеские связи с рядом единомышленников – специалистов в области метаболической медицины, неврологов, гепатологов.

В 1987 г., в возрасте 67 лет, Уолш был вынужден отка-

заться от своего поста в Кембридже, и после краткого выхода на пенсию он ухватился за приглашение продолжить клинические исследования в больнице Миддлсекс, к этому моменту объединившейся с его альма-матер, больницей Университетского колледжа. Там он продолжил лечить многих своих бывших пациентов и новых больных с впервые диагностированной болезнью Вильсона (его база данных включала 320 пациентов). Его увлеченность и преданность делу подчеркивает такой факт: за несколько месяцев до своей смерти в возрасте 102 лет (!) он всё еще общался по телефону и по переписке с одним из своих первых пациентов, которого он успешно пролечил в конце 1950-х годов.

Уолш шутил, что за всю жизнь он поставил всего два диагноза: “болезнь Вильсона” и “не болезнь Вильсона”. Клинику он обычно покидал с образцами для исследования в лаборатории, где проводил много времени, обсуждая вопросы контроля качества анализов, расчет значений свободной меди своих пациентов или трудности в получении надежных данных по результатам 24-часовой экскреции меди с мочой. Однажды, вскоре после его 80-летия, он пришел в клинику удрученный и сообщил, что по мнению его жены он должен прекратить клиническую практику как для своего

блага, так и для блага его пациентов. Уолш прислушался к этому совету, но, будучи весьма находчивым, он “нашел отдушину” в своем гараже-лаборатории в их семейном деревенском доме, откуда продолжал по телефону поддерживать связь с некоторыми из своих наиболее преданных пациентов. Он также оставался чрезвычайно востребованным как лектор на различных медицинских конференциях; вплоть до 90-летнего возраста его привлекали для высказывания авторитетного “второго мнения” в наиболее сложных клинических случаях.

По воспоминаниям коллег, Уолш был человеком огромной честности, который при принятии решений руководствовался своей совестью и опытом. Хотя он интересовался готической архитектурой и витражами, метаболическая медицина всегда оставалась его главным приоритетом. Он активно участвовал в работе Общества поддержки семей с болезнью Вильсона Великобритании, а вскоре после своего 100-летия провел впечатляющую кампанию против вопиющего и неоправданного увеличения цены на свое детище — препарат триентин. Он с негодованием заявлял, что фармацевтические фирмы никогда не разрабатывали лечение болезни Вильсона, но лишь всегда стремились захватить рынок и получить прибыль от молекул, протес-

тированных университетскими учеными.

Уолш не боялся публично разоблачить лицемерие, царившее, по его мнению, в медицинских академических кругах. Он принципиально отказался получать какое-либо вознаграждение за открытие новых лекарственных препаратов. Иногда он мог быть сварливым и колючим, с молодых лет приобретая репутацию человека “сложного” и “неудобного”. Конечно, это не могло не сказаться на его карьере. Так, он трижды выдвигался в члены Королевского общества, но каждый раз попадал в черный список; попытки присудить Уолшу рыцарское звание наталкивались на отказ бывших коллег по Кембриджу дать ему соответствующую рекомендацию; наконец, несмотря на открытие трех эффективных методов лечения ранее смертельного генетического заболевания, его исследования были проигнорированы Нобелевским комитетом. Но несмотря на все перипетии жизни, благодаря своему таланту, упорству и преданности делу Дж.М. Уолш стал признанным классиком медицины, а лучшей памятью об этом замечательном человеке явились тысячи спасенных жизней пациентов с болезнью Вильсона.

*По материалам статьи:
Lees A.J. John Michael Walshe
(obituary). Movement Disorders
2023;38(2):159-61.*



заться от своего поста в Кембридже, и после краткого выхода на пенсию он ухватился за приглашение продолжить клинические исследования в больнице Миддлсекс, к этому моменту объединившейся с его альма-матер, больницей Университетского колледжа. Там он продолжил лечить многих своих бывших пациентов и новых больных с впервые диагностированной болезнью Вильсона (его база данных включала 320 пациентов). Его увлеченность и преданность делу подчеркивает такой факт: за несколько месяцев до своей смерти в возрасте 102 лет (!) он всё еще общался по телефону и по переписке с одним из своих первых пациентов, которого он успешно пролечил в конце 1950-х годов.

Уолш шутил, что за всю жизнь он поставил всего два диагноза: “болезнь Вильсона” и “не болезнь Вильсона”. Клинику он обычно покидал с образцами для исследования в лаборатории, где проводил много времени, обсуждая вопросы контроля качества анализов, расчет значений свободной меди своих пациентов или трудности в получении надежных данных по результатам 24-часовой экскреции меди с мочой. Однажды, вскоре после его 80-летия, он пришел в клинику удрученный и сообщил, что по мнению его жены он должен прекратить клиническую практику как для своего

блага, так и для блага его пациентов. Уолш прислушался к этому совету, но, будучи весьма находчивым, он “нашел отдушину” в своем гараже-лаборатории в их семейном деревенском доме, откуда продолжал по телефону поддерживать связь с некоторыми из своих наиболее преданных пациентов. Он также оставался чрезвычайно востребованным как лектор на различных медицинских конференциях; вплоть до 90-летнего возраста его привлекали для высказывания авторитетного “второго мнения” в наиболее сложных клинических случаях.

По воспоминаниям коллег, Уолш был человеком огромной честности, который при принятии решений руководствовался своей совестью и опытом. Хотя он интересовался готической архитектурой и витражами, метаболическая медицина всегда оставалась его главным приоритетом. Он активно участвовал в работе Общества поддержки семей с болезнью Вильсона Великобритании, а вскоре после своего 100-летия провел впечатляющую кампанию против вопиющего и неоправданного увеличения цены на свое детище — препарат триентин. Он с негодованием заявлял, что фармацевтические фирмы никогда не разрабатывали лечение болезни Вильсона, но лишь всегда стремились захватить рынок и получить прибыль от молекул, протес-

тированных университетскими учеными.

Уолш не боялся публично разоблачить лицемерие, царившее, по его мнению, в медицинских академических кругах. Он принципиально отказался получать какое-либо вознаграждение за открытие новых лекарственных препаратов. Иногда он мог быть сварливым и колючим, с молодых лет приобретая репутацию человека “сложного” и “неудобного”. Конечно, это не могло не сказаться на его карьере. Так, он трижды выдвигался в члены Королевского общества, но каждый раз попадал в черный список; попытки присудить Уолшу рыцарское звание наталкивались на отказ бывших коллег по Кембриджу дать ему соответствующую рекомендацию; наконец, несмотря на открытие трех эффективных методов лечения ранее смертельного генетического заболевания, его исследования были проигнорированы Нобелевским комитетом. Но несмотря на все перипетии жизни, благодаря своему таланту, упорству и преданности делу Дж.М. Уолш стал признанным классиком медицины, а лучшей памятью об этом замечательном человеке явились тысячи спасенных жизней пациентов с болезнью Вильсона.

*По материалам статьи:
Lees A.J. John Michael Walshe
(obituary). Movement Disorders
2023;38(2):159-61.*

