

# **Neuroprotection**

## **Models, Mechanisms and Therapies**

Edited by  
Mathias Bahr



WILEY-  
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

# Оглавление

|  |           |
|--|-----------|
| Предисловие . . . . .  | 5         |
| Благодарность . . . . .  | 8         |
| <b>Часть I. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,<br/>КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ</b>     |           |
| <b>1. Инсульт . . . . .</b>  | <b>9</b>  |
| Резюме . . . . .   | 9         |
| 1.1. Введение . . . . .  | 10        |
| 1.2. Концепция полутени . . . . .  | 13        |
| 1.3. Эксайтотоксичность . . . . .  | 14        |
| 1.4. Свободные кислородные радикалы . . . . .  | 15        |
| 1.5. Тканевой ацидоз . . . . .   | 15        |
| 1.6. Периинфарктная деполяризация . . . . .  | 17        |
| 1.7. Воспаление . . . . .  | 17        |
| 1.8. Повреждение гематоэнцефалического барьера . . . . .   | 20        |
| 1.9. Программированная клеточная смерть и апоптоз . . . . .  | 21        |
| 1.10. Вызванное ишемией повреждение ДНК, восстановление ДНК и p53,<br>как генотоксический сенсор . . . . . | 24        |
| 1.11. Эпигенетические факторы . . . . .  | 26        |
| 1.12. Экспрессия генов . . . . .   | 27        |
| 1.13. Замещение клеток . . . . .   | 29        |
| 1.14. Эндогенная нейропротекция – толерантность к ишемии . . . . .   | 30        |
| 1.15. Вызванное инсультом ослабление иммунитета (SIDS) . . . . .   | 32        |
| 1.16. Заключение . . . . .   | 34        |
| Литература . . . . .   | 34        |
| <b>2. Болезнь Паркинсона . . . . .</b>   | <b>44</b> |
| 2.1. Эпидемиология болезни Паркинсона . . . . .  | 45        |
| 2.1.1. Роль генетических факторов . . . . .  | 45        |
| 2.1.2. Факторы окружающей среды . . . . .  | 47        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 2.2.      | Оксидантный стресс при болезни Паркинсона . . . . .  | 47        |
| 2.3.      | Роль альфа-синуклеина при болезни Паркинсона . . . . .   | 48        |
| 2.3.1.    | Альфа-синуклеин в тельцах Леви . . . . .   | 49        |
| 2.3.2.    | Альфа-синуклеин и оксидантный стресс . . . . .   | 50        |
| 2.4.      | Роль протеасом при болезни Паркинсона . . . . .  | 52        |
| 2.4.1.    | Роль паркина в болезнь Паркинсона . . . . .  | 53        |
| 2.5.      | Другие гены, участвующие в развитии семейной формы болезни Паркинсона . . . . .                          | 56        |
| 2.6.      | Нейротоксические модели болезни Паркинсона . . . . .   | 56        |
| 2.6.1.    | Оксидантный стресс . . . . .   | 57        |
| 2.6.2.    | Дофаминовый гомеостаз / Комплекс I . . . . .   | 57        |
| 2.6.3.    | Протеасомы . . . . .   | 58        |
| 2.7.      | Генетические модели болезни Паркинсона . . . . .   | 59        |
| 2.7.1.    | Трансгенные животные с избыточной экспрессией альфа-синуклеина . . . . .                                 | 59        |
| 2.7.2.    | Паркин-связанные генетические модели . . . . .   | 60        |
| 2.7.3.    | Вирусные векторы для <i>in vivo</i> генного трансфера<br>связанных с заболеванием белков в ЦНС . . . . . | 61        |
| 2.7.3.1.  | Локальная избыточная экспрессия альфа-синуклеина . . . . .   | 61        |
| 2.7.3.2.  | Локальная избыточная экспрессия паркин-связанных белков<br>Благодарность . . . . .                       | 63        |
|           | Литература . . . . .   | 63        |
| <b>3.</b> | <b>Боковой амиотрофический склероз . . . . .</b>   | <b>68</b> |
| 3.1.      | Заболевания мотонейрона у человека . . . . .   | 68        |
| 3.1.1.    | Семейная форма БАС, связанная с мутациями SOD1 . . . . .   | 70        |
| 3.1.2.    | Ювенильный БАС, связанный с мутациями <i>alsin 'a</i> . . . . .  | 70        |
| 3.2.      | Модели дегенерации мотонейронов в культуре клеток . . . . .  | 70        |
| 3.2.1.    | Линии нейрональных клеток . . . . .  | 71        |
| 3.2.2.    | Изолированные культуры мотонейронов . . . . .  | 71        |
| 3.2.3.    | Органотипические культуры . . . . .  | 72        |
| 3.3.      | Модели заболеваний мотонейрона у животных . . . . .  | 74        |
| 3.3.1.    | Модели аксотомии . . . . .   | 74        |
| 3.4.      | Мыши с мутантным SOD1 . . . . .  | 75        |
| 3.4.1.    | <i>pnn</i> -Мыши . . . . .   | 80        |
| 3.5.      | Дальнейшие стратегии нейропротекции . . . . .  | 81        |
| 3.5.1.    | Защита аксонов . . . . .   | 81        |
| 3.5.2.    | Выведение мутантного SOD1 посредством РНК-вмешательства . . . . .  | 82        |
| 3.6.      | Заключение . . . . .   | 82        |
|           | Литература . . . . .   | 83        |
| <b>4.</b> | <b>Болезнь Альцгеймера и другие<br/>нейродегенеративные заболевания . . . . .</b>                        | <b>90</b> |
|           | Сокращения . . . . .   | 90        |
|           | Резюме . . . . .   | 90        |
| 4.1.      | Введение . . . . .   | 91        |
| 4.2.      | Трансгенные беспозвоночные животные . . . . .  | 92        |
| 4.3.      | Трансгенные мыши . . . . .   | 93        |
| 4.3.1.    | Промотор тирозингидроксилаза (ТГ) . . . . .  | 93        |
| 4.3.2.    | Промотор тромбоцитарного фактора роста- $\beta$ (ТФР- $\beta$ ) . . . . .                                | 93        |
| 4.3.3.    | Промотор фактора Thy1 . . . . .  | 94        |
| 4.3.4.    | Промотор прионного белка . . . . .   | 95        |
| 4.3.5.    | Глиальная экспрессия . . . . .   | 96        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.4. Вирусные модели . . . . .   | 97         |
| 4.5. Заключение и основные принципы . . . . .  | 98         |
| Литература . . . . .   | 98         |
| <b>5. Воспаление ЦНС . . . . .</b>   | <b>104</b> |
| 5.1. Введение . . . . .  | 104        |
| 5.2. Патологические характеристики бляшек МС . . . . .                               | 105        |
| 5.3. Аксональная патология при МС . . . . .  | 106        |
| 5.4. Нейрональная патология при множественном склерозе . . . . .                     | 108        |
| 5.5. Уроки, полученные из моделей на животных . . . . .                              | 109        |
| Литература . . . . .   | 110        |
| <b>6. Травма нервной системы . . . . .</b>   | <b>114</b> |
| 6.1. Введение . . . . .  | 114        |
| 6.2. Модели <i>in vivo</i> . . . . .   | 115        |
| 6.2.1. Модели статического повреждения головного мозга . . . . .                     | 116        |
| 6.2.2. Модели динамического повреждения головного мозга . . . . .                    | 117        |
| 6.2.2.1. Непрямое динамическое повреждение головного мозга . . . . .                 | 117        |
| 6.2.2.2. Прямое динамическое повреждение головного мозга . . . . .                   | 118        |
| Ударное повреждение головного мозга . . . . .  | 118        |
| Проникающее повреждение головы/прямая деформация головного мозга . . . . .           | 118        |
| а) Модели жидкостной перкуссии . . . . .   | 118        |
| б) Модели контролируемого кортикального ушиба . . . . .                              | 120        |
| в) Другие модели прямой деформации головного мозга . . . . .                         | 121        |
| г) Высокоскоростное повреждение, наносимое снарядом . . . . .                        | 121        |
| Непроникающая/закрытая черепно-мозговая травма . . . . .                             | 122        |
| а) Модели контролируемого сотрясения головного мозга . . . . .                       | 122        |
| б) Модели ударного ускорения . . . . .   | 123        |
| Модели повреждения головы,<br>полученные в результате неударного ускорения . . . . . | 125        |
| 6.2.3. Модели комбинированной травмы нервной системы . . . . .                       | 127        |
| 6.3. Модели <i>in vitro</i> . . . . .  | 128        |
| 6.3.1. Повреждения, вызванные сдавливанием . . . . .                                 | 131        |
| 6.3.1.1. Модели растяжения . . . . .   | 131        |
| 6.3.2. Модели повреждения вследствие сдавливания . . . . .                           | 133        |
| 6.3.2.1. Модель с применением падающего груза . . . . .                              | 133        |
| 6.3.2.2. Модели с применением гидростатического давления . . . . .                   | 133        |
| 6.3.2.3. Модели с применением гидродинамического удара . . . . .                     | 134        |
| 6.3.3. Модели повреждения, вызванного смещением . . . . .                            | 134        |
| 6.3.3.1. Модели ускорения . . . . .  | 134        |
| 6.3.3.2. Гидродинамические модели . . . . .  | 135        |
| 6.3.3.3. Модели первичной аксонотомии/рассечения . . . . .                           | 136        |
| а) Модели с использованием стилета . . . . .   | 136        |
| б) Модели соскребания/раздавливания (Scribe/Punch) . . . . .                         | 136        |
| в) Модели рассечения с использованием лазера . . . . .                               | 137        |
| 6.4. Заключение . . . . .  | 138        |
| Литература . . . . .   | 139        |
| <b>7. Травма спинного мозга . . . . .</b>  | <b>153</b> |
| 7.1. Неотложная нейропротекция (предупреждение смерти нейронов) . . . . .            | 156        |
| 7.2. Регенерация волокон нервных путей (инициация роста после повреждения) . . . . . | 157        |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 7.2.1.   | Внешние механизмы . . . . .  | 157 |
| 7.2.1.1. | Глиальный рубец . . . . .  | 158 |
| 7.2.1.2. | Блокада образования глиального рубца . . . . .                     | 158 |
| 7.2.1.3. | Модификация ингибирующих рост молекул . . . . .                    | 159 |
| 7.2.1.4. | Селективное удаление астроцитов . . . . .                          | 162 |
| 7.2.2.   | Внутренний нейрональный контроль регенерации . . . . .             | 162 |
| 7.2.2.1. | Возраст нейронов . . . . .   | 162 |
| 7.2.2.2. | Место пересечения . . . . .  | 163 |
| 7.2.2.3. | Вариабельность нейронов . . . . .                                  | 164 |
| 7.3.     | Образование мостиков, кист, рубцов и клеточное замещение . . . . . | 164 |
| 7.4.     | Замещение погибших нейронов . . . . .                              | 166 |
| 7.4.1.   | Трансплантация нервной ткани . . . . .                             | 166 |
| 7.4.2.   | Замещение погибших нейронов стволовыми клетками . . . . .          | 166 |
| 7.5.     | Лечение демиелинизации . . . . .                                   | 167 |
| 7.6.     | Усиление пластичности . . . . .                                    | 168 |
| 7.7.     | Дальнейшие перспективы . . . . .                                   | 169 |
|          | Литература . . . . .   | 171 |

## Часть II. КЛЕТЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>8.</b>  | <b>Апоптоз и некроз . . . . .</b>   | <b>178</b> |
| 8.1.       | Введение . . . . .  | 178        |
| 8.2.       | Апоптоз и некроз . . . . .  | 179        |
| 8.3.       | Генетика апоптоза и связанных с ним белков . . . . .  | 181        |
| 8.3.1.     | <i>Caenorhabditis Elegans</i> как модельная система . . . . .   | 181        |
| 8.3.2.     | Каспазы . . . . .   | 183        |
| 8.3.3.     | Антиапоптозные белки . . . . .  | 185        |
| 8.4.       | Клеточные механизмы апоптоза . . . . .  | 192        |
| 8.4.1.     | Роль митохондрий и апоптосомного комплекса . . . . .  | 193        |
| 8.4.2.     | Клеточная смерть при нейродегенеративных заболеваниях . . . . .   | 195        |
|            | Литература . . . . .  | 195        |
| <b>9.</b>  | <b>Воспаление . . . . .</b>   | <b>202</b> |
| 9.1.       | Введение . . . . .  | 202        |
| 9.2.       | Врожденные иммунные ответы в ЦНС . . . . .  | 205        |
| 9.3.       | Двойной механизм врожденного иммунитета в ЦНС . . . . .   | 206        |
| 9.4.       | Антигенное презентирование для врожденных иммунных ответов в ЦНС . . . . .  | 206        |
| 9.5.       | Регуляция приобретенных иммунных ответов в ЦНС . . . . .  | 209        |
| 9.6.       | Иммунный контроль за ЦНС Т-лимфоцитами . . . . .  | 211        |
| 9.7.       | Эффекторные механизмы лимфоцитов . . . . .  | 212        |
|            | Благодарность . . . . .   | 217        |
|            | Приложение 1. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит –<br>прототипическая модель аутоиммунного заболевания головного мозга . . . . . | 217        |
|            | Литература . . . . .  | 219        |
| <b>10.</b> | <b>Метаболические расстройства . . . . .</b>  | <b>224</b> |
| 10.1.      | Введение . . . . .  | 224        |
| 10.2.      | Нарушения энергетического метаболизма . . . . .   | 225        |
| 10.2.1.    | Производство энергии и обновление . . . . .   | 225        |
| 10.2.2.    | Сокращение поставки кислорода . . . . .   | 225        |

|   |            |
|---|------------|
| 10.3. Нарушения взаимосвязи кровотока и метаболизма . . . . .   | 228        |
| 10.4. Нарушения функции митохондрий . . . . .   | 229        |
| 10.5. Важность нарушенного метаболизма энергии для развития повреждений . . . . .                                     | 230        |
| 10.5.1. Глобальная ишемия головного мозга . . . . .   | 230        |
| 10.5.2. Фокальная ишемия головного мозга . . . . .  | 233        |
| 10.5.3. Эпилептические приступы . . . . .   | 234        |
| 10.5.4. Травма головы . . . . .   | 235        |
| 10.6. Нарушения белкового синтеза . . . . .   | 236        |
| 10.6.1. Механизмы нарушенного белкового синтеза . . . . .   | 236        |
| 10.7. Роль нарушений белкового синтеза в развитии повреждения . . . . .   | 239        |
| 10.7.1. Глобальная ишемия головного мозга . . . . .   | 239        |
| 10.7.2. Фокальная ишемия . . . . .  | 240        |
| 10.7.3. Эпилептические приступы . . . . .   | 242        |
| 10.7.4. Травма головы . . . . .   | 243        |
| 10.8. Терапевтические значения . . . . .  | 244        |
| Литература . . . . .  | 246        |
| <b>11. Неправильное упаковывание белков . . . . .</b>   | <b>250</b> |
| Резюме . . . . .  | 250        |
| 11.1. Введение . . . . .  | 250        |
| 11.2. Распространение болезни посредством репликации<br>неправильного упаковывания прионных белков . . . . .          | 252        |
| 11.3. Биология прионов . . . . .  | 253        |
| 11.4. Патогенез прионовых заболеваний . . . . .   | 256        |
| 11.5. Нейронное таргетирование . . . . .  | 257        |
| 11.6. Апоптоз нейронов при прионных болезнях . . . . .  | 258        |
| 11.7. Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) и апоптоз при прионных болезнях . . . . .                            | 259        |
| 11.8. Заключительные комментарии . . . . .  | 261        |
| Литература . . . . .  | 263        |
| <b>12. Ингибирование роста аксонов . . . . .</b>  | <b>268</b> |
| 12.1. Введение . . . . .  | 268        |
| 12.2. Свойства нейронов ЦНС . . . . .   | 269        |
| 12.2.1. Выживаемость поврежденных нейронов . . . . .  | 269        |
| 12.2.2. Потеря регенерационной способности в процессе развития . . . . .  | 269        |
| 12.2.3. Различия потенциала роста . . . . .   | 271        |
| 12.2.4. Временная экспрессия молекул, связанных с ростом . . . . .  | 271        |
| 12.2.5. Кондиционное повреждение . . . . .  | 272        |
| 12.3. Внешние факторы: ЦНС как среда, препятствующая росту . . . . .  | 273        |
| 12.3.1. Клеточные компоненты ингибирования . . . . .  | 273        |
| 12.3.1.1. Глиальный рубец . . . . .   | 273        |
| 12.3.1.2. Олигодендроциты и миелин (Валлеровское перерождение) . . . . .  | 274        |
| 12.3.1.3. Вторичное повреждение: воспаление, клеточно-опосредованный<br>иммунитет и потеря глиальных клеток . . . . . | 275        |
| 12.3.1.4. Генетическая регуляция клеточных ответов на повреждение ЦНС . . . . .                                       | 276        |
| 12.3.2. Молекулярные компоненты ингибирования . . . . .   | 277        |
| 12.3.2.1. Ингибиторы роста аксонов в глиальном рубце . . . . .  | 277        |
| Хондроитинсульфатпротеогликаны (ХСПГ) . . . . .   | 277        |
| Тенасцины . . . . .   | 279        |
| Семафорины . . . . .  | 280        |
| 12.3.2.2. Миелин-ассоциированные ингибиторы роста . . . . .   | 280        |

|  |            |
|--|------------|
| Миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ) . . . . .  | 281        |
| Nogo . . . . .   | 282        |
| Олигодендроцит-миелиновый гликопротеин (OMgp) . . . . .  | 283        |
| 12.3.3. Пеедача сигналов, ингибирующих рост аксонов . . . . .  | 284        |
| 12.3.3.1. Рецепторы для миелин-ассоциированных ингибиторов . . . . .   | 284        |
| 12.3.3.2. Сигнальные пути миелин-ассоциированных ингибиторов . . . . .   | 285        |
| Rho-ГТФазы и Rho-киназы . . . . .  | 285        |
| Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)/протеинкиназа А (РКА) . . . . .  | 287        |
| 12.4. Экспериментальные стратегии преодоления ингибирования роста . . . . .  | 287        |
| 12.5. Заключение . . . . .   | 290        |
| Литература . . . . .   | 290        |
| <b>13. Нейрогенез . . . . .</b>  | <b>307</b> |
| 13.1. Введение . . . . .   | 307        |
| 13.2. Нейрональные стволовые клетки и клетки-предшественники<br>в зрелом головном мозге . . . . .                            | 309        |
| 13.2.1. Нейрональные стволовые клетки в зрелом головном мозге: <i>in vitro</i> . . . . .                                     | 309        |
| 13.2.2. Нейрональные стволовые клетки в зрелом головном мозге: <i>in vivo</i> . . . . .                                      | 311        |
| 13.3. Созревание и миграция взрослых вновь образованных нейронов<br>в зрелом головном мозге . . . . .                        | 314        |
| 13.4. Нейрогенез в зрелом головном мозге – возрастная зависимость,<br>жизнеспособность и генетические детерминанты . . . . . | 316        |
| 13.4.1. Нейрогенез у старых животных . . . . .   | 316        |
| 13.4.2. Долговременная жизнеспособность вновь образованных нейронов<br>в СВЗ и гиппокампе зрелых особей. . . . .             | 317        |
| 13.4.3. Генетическое влияние на нейрогенез в зрелом гиппокампе . . . . .   | 318        |
| 13.5. Регуляция нейрогенеза у зрелых особей . . . . .  | 318        |
| 13.5.1. Обучение . . . . .   | 319        |
| 13.5.2. Обогащение среды . . . . .   | 319        |
| 13.5.3. Физическая активность . . . . .  | 320        |
| 13.5.4. Стресс и депрессия . . . . .   | 321        |
| 13.5.5. Эпилепсия. . . . .   | 323        |
| 13.5.6. Ишемия и кортикальная травма. . . . .  | 324        |
| 13.6. Возможная функциональная роль нейрогенеза в зрелом головном мозге . . . . .  | 325        |
| 13.7. Терапевтические стратегии для замещения нервных клеток . . . . .   | 327        |
| 13.7.1. Эндогенный нейрогенез . . . . .  | 327        |
| 13.7.2. Трансплантация стволовых или клеток-предшественников<br>в поврежденный мозг . . . . .                                | 327        |
| Благодарность . . . . .  | 329        |
| Литература . . . . .   | 329        |
| <b>14. Эксайтотоксичность. . . . .</b>   | <b>342</b> |
| Резюме . . . . .   | 342        |
| 14.1. Введение . . . . .   | 343        |
| 14.2. Поиск клинически переносимых антагонистов NMDA-рецепторов . . . . .  | 345        |
| 14.3. Эксайтотоксичность . . . . .   | 346        |
| 14.3.1. Определение и клиническая значимость . . . . .   | 346        |
| 14.3.2. Связь между инсультом, сосудистой деменцией<br>и эксайтотоксическим повреждением . . . . .                           | 348        |
| 14.3.2.1. Возможная связь между эксайтотоксическим повреждением<br>и болезнью Альцгеймера . . . . .                          | 348        |

|  |     |
|--|-----|
| 14.3.3. Патофизиология эксайтотоксичности: роль NMDA-рецептора . . . . .   | 349 |
| 14.3.3.1. Значимость скорости выхода из блокады канала . . . . .   | 351 |
| 14.4. Мемантин . . . . .   | 353 |
| 14.4.1. Предпосылки и фармакология:<br>неконкурентный блокатор открытых каналов . . . . .                          | 353 |
| 14.4.2. Зависимость от потенциала, частичное попадание в ловушку<br>и другие возможные эффекты мемантина . . . . . | 357 |
| 14.4.3. Нейропротективная эффективность . . . . .  | 358 |
| 14.5. НитроМемантины . . . . .   | 360 |
| 14.6. Краткие выводы . . . . .   | 361 |
| Благодарность . . . . .  | 363 |
| Приложение . . . . .   | 363 |
| Литература . . . . .   | 364 |

### Часть III. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

|  |            |
|--|------------|
| <b>15. Травма спинного мозга . . . . .</b>   | <b>369</b> |
| Резюме . . . . .   | 369        |
| 15.1. Эпидемиология . . . . .  | 370        |
| 15.2. Клинические проявления . . . . .   | 370        |
| 15.2.1. Острая фаза . . . . .  | 370        |
| 15.2.2. Дисфункция вегетативной нервной системы . . . . .  | 371        |
| 15.2.3. Динамика клинической картины . . . . .   | 372        |
| 15.3. Принципы терапии . . . . .   | 374        |
| 15.3.1. Общие принципы . . . . .   | 374        |
| 15.3.2. Переход от неотложной помощи к реабилитации . . . . .  | 375        |
| 15.3.3. Основные аспекты двигательной реабилитации:<br>активность нейронов изолированного спинного мозга . . . . . | 376        |
| 15.4. Современные подходы к двигательной реабилитации . . . . .  | 377        |
| 15.4.1. Пластичность спинальных рефлексов . . . . .  | 377        |
| 15.4.2. Обусловленная активностью пластичность – реабилитационные подходы . . . . .                                | 378        |
| 15.4.3. Специфичная заданию пластичность . . . . .   | 378        |
| 15.4.4. Эффекты двигательной тренировки при повреждении спинного мозга . . . . .                                   | 379        |
| 15.5. Поиск способов надежной оценки клинического состояния . . . . .  | 381        |
| 15.5.1. Объективная симптоматика и функциональное состояние . . . . .  | 381        |
| 15.5.2. Адекватная оценка функционального состояния как<br>основа для новых терапевтических вмешательств . . . . . | 382        |
| 15.6. Заключение . . . . .   | 384        |
| Благодарность . . . . .  | 385        |
| Литература . . . . .   | 385        |
| <b>16. Нейродегенерация . . . . .</b>  | <b>390</b> |
| 16.1. Что такое нейропротекция? . . . . .  | 390        |
| 16.2. Оценка исходов в клинических исследованиях . . . . .   | 391        |
| 16.3. Применение нейропротекции при некоторых заболеваниях . . . . .   | 393        |
| 16.3.1. Болезнь Вильсона . . . . .   | 393        |
| 16.3.2. Болезнь Паркинсона . . . . .   | 394        |
| 16.3.2.1. Исследование DATATOP . . . . .   | 394        |
| 16.3.2.2. Агонисты дофамина . . . . .  | 394        |
| 16.3.2.3. Антиэксайтотоксичное лечение . . . . .   | 395        |

|  |            |
|--|------------|
| 16.3.2.4. Нейротрофины . . . . .   | 396        |
| 16.3.2.5. Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы . . . . .  | 396        |
| 16.3.2.6. Клеточная трансплантация . . . . .   | 396        |
| 16.3.2.7. Глубинная стимуляция головного мозга . . . . .   | 397        |
| 16.3.2.8. Коэнзим Q <sub>10</sub> . . . . .  | 398        |
| 16.3.3 Мультисистемная атрофия<br>и прогрессирующий надъядерный паралич . . . . .  | 398        |
| 16.3.4. Болезнь Альцгеймера . . . . .  | 398        |
| 16.3.4.1. Симптоматическое лечение . . . . .   | 399        |
| 16.3.4.2. Антиоксиданты . . . . .  | 400        |
| 16.3.4.3. Противовоспалительные препараты . . . . .  | 400        |
| 16.3.4.4. Эстроген-заместительная терапия . . . . .  | 400        |
| 16.3.4.5. Антагонисты NMDA-рецептора. . . . .  | 401        |
| 16.3.4.6. Экспериментальные методы лечения . . . . .   | 401        |
| 16.3.4.7. Иммунизация . . . . .  | 401        |
| 16.3.4.8. Холестерин-снижающая терапия . . . . .   | 403        |
| 16.3.5. Болезнь Гентингтона . . . . .  | 405        |
| 16.4. Почему так много клинических испытаний потерпели неудачу?<br>Что нам необходимо? . . . . .   | 406        |
| Литература . . . . .   | 407        |
| <b>17. Перспективы для нейропротективных методов лечения<br/>в фундаментальных научных исследованиях<br/>и применение в клинической практике . . . . .</b> | <b>414</b> |
| Литература . . . . .   | 418        |
| <b>Авторы . . . . .</b>  | <b>419</b> |

# Предисловие

На протяжении последних десятилетий как научное сообщество, так и общественность в целом получили колоссальный объем новой информации о клеточных, молекулярных и физиологических механизмах клеточной пролиферации, дифференциации, созревания и дегенерации клеток. Было создано множество животных моделей различных неврологических заболеваний, применяемых для изучения механизмов гибели клеток и выявления потенциальных мишеней для проведения нейропротективной и нейрорепаративной терапии. Окончательная расшифровка генома человека и многих других видов живых существ явилась основанием для роста надежд на окончательную победу над многими фатальными заболеваниями человека. Открытия генетических и молекулярных механизмов были воспроизведены на животных и новые экспериментальные методы, продемонстрировавшие положительный эффект, были применены при лечении заболевших, а новые терапевтические разработки быстро внедрялись в клиническую практику, при этом процесс их распространения нередко ускорялся значительными ожиданиями общественности и менеджментом производителей лекарственных препаратов.

В то же время многие клинические исследования, инициированные вследствие положительных результатов, проведенных на животных экспериментах с применением новых лекарственных препаратов и лечебных технологий, не смогли подтвердить их положительный эффект у человека. Более того, некоторые исследования были досрочно прекращены вследствие возникновения побочных эффектов и ухудшения состояния пациентов.

Из огромного количества лекарственных субстанций, протестированных в основных экспериментальных моделях, лишь некоторые проверены в клинических условиях. Среди них – нейротрофические факторы, мембраностабилизирующие агенты, антиоксиданты, антитоксины, антибиотики, блокаторы кальциевых каналов и глутаматных рецепторов, а также ингибиторы каспаз (Kermer and Bähr, 2002). Однако ни одно из средств не привело к значительным успехам лечения неврологических и психиатрических заболеваний. В связи с этим возникает вопрос: почему хорошо зарекомендовавшие себя в условиях эксперимента препараты не смогли подтвердить

своей эффективности в клинических условиях? Понять это непросто, и однозначного ответа на такой вопрос не существует. Можно только отметить основные положения, которые будут расшифрованы в различных главах настоящего издания.

Во-первых, в условиях моделей на животных начало развития патологического состояния, время начала лечения и развития побочных эффектов значительно отличаются от реальных условий у пациента. Так, препарат может продемонстрировать значительный эффект при паренхиматозном или вентрикулярном введении через несколько минут непосредственно после развития у животного ишемии, однако его системное введение больному через несколько часов после развития инсульта не сможет обеспечить своевременную должную концентрацию препарата в области поражения или в клетках ЦНС.

Во-вторых, как было отмечено ранее, для создания экспериментальных моделей в основном используются молодые здоровые грызуны. Напротив, пациенты с неврологическими заболеваниями, например инсультом, характеризуются пожилым возрастом, коморбидностью, что способно вызвать возникновение побочных эффектов вследствие взаимодействия нового препарата с уже принимаемыми лекарственными средствами, тогда как оснований ожидать развития побочных эффектов у молодых здоровых животных нет. Наконец, время развития, течение и исходы каждого конкретного инсульта могут значительно различаться и, в зависимости от используемых в исследовании критериев, потенциально эффективный препарат может быть введен больному с тяжелым некурабельным поражением, критерии, используемые в моделях у животных для оценки эффективности лечения, могут оказаться неприемлемыми для оценки состояния пациентов (например, гистологическое изучение степени выживаемости клеток или сохранности тканей в животных моделях, не может быть использовано при исследованиях у людей).

В результате этого сама по себе концепция создания или внедрения нового лекарственного препарата на основании результатов изучения на животной модели может быть подвергнута критике, в связи с чем многие крупные фармацевтические компании прекратили или значительно ограничили усилия по разработке новых «нейропротективных» препаратов в своих исследовательских подразделениях.

Таким образом, кажется своевременным представить всесторонний обзор наших последних представлений в области возможностей и ограничений доступных модельных систем, в высокой степени соответствующих неврологическим заболеваниям человека, в частности инсульту, травме, нейродегенеративным и воспалительным поражениям ЦНС. Далее представляется необходимым более внимательно рассмотреть такие некоторые общие проблемы, как перенос результатов экспериментальных исследований, проведенных на молодых и здоровых животных, непосредственно в клинические условия, что позволит извлечь уроки из допущенных ошибок при дальнейшем планировании новых направлений нейропротективной и нейроресторативной терапии.

Наконец, для создания новых направлений и будущих концепций терапии необходима оценка результатов фундаментальных и прикладных исследований. С этой целью ведущие эксперты в различных научных областях из разных стран внесли свой вклад в создание настоящего издания (Нейропротекция. Модели, механизмы, терапия).

Мы выражаем надежду на то, что эта книга послужит читателю руководством для лучшего понимания сложных данных, полученных в результате экспериментальных исследований и трудностей перенесения экспериментальных данных в клинику, с одной стороны, и, с другой, представит подробный обзор и основу для обсуждения и дальнейших работ в области фундаментальных исследований, нейронаук и других областей.

*Матиас Бэр  
Геттинген  
январь 2004*

# Благодарность

Мы представляем новую книгу, решающую целый ряд задач, создать которую оказалось по силам только слаженной команде. Мне хотелось бы поблагодарить всех принимавших участие в работе над данной книгой, в особенности моих секретарей Heidi Gottfried и Barbara Nordman, Andreas Sedtko из Willey-VCH.

В данной книге в одном томе изложены сведения об экспериментальных моделях, молекулярных механизмах и клинических исследованиях. Здесь всемирно признанные исследователи и клиницисты представили разнообразные сведения о применении нейропротективных лечебных стратегий всех важнейших заболеваний нервной системы.

Следуя за обзором нейродегенеративных, травматических и ишемических поражений нервной системы, рассматриваются *in vivo* и *in vitro* модельные системы, клеточные и молекулярные механизмы заболеваний. Особо полезен анализ клинических исследований, объясняющий их успехи и неудачи, позволяющий получить целостную картину и вселяющий надежду на разработку в будущем эффективных терапевтических стратегий.

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

---

## 1. Инсульт

*Андреас Мейсел, Константин Прасс,  
Тило Вольф, Ульрих Дирнагл*

### Резюме

Современное понимание патофизиологии инсульта основано, главным образом, на экспериментальных моделях. Среди них модели *in vitro*, в основном с использованием культур клеток головного мозга, позволяют исследовать патофизиологию инсульта на молекулярном уровне, тогда как экспериментальные модели у животных (в основном мышей и крыс) используются для оценки эффективности медицинского вмешательства. Существует весьма сложная последовательность событий, способных привести к ишемическому повреждению головного мозга, характеризующаяся четко определенным пространственно-временным паттерном. Избыточная эксайтотоксичность ведет к ранней некротической гибели клеток в области, которая станет ядром инфаркта, тогда как повреждение тканей в окружающей области, называемой полутенью, развивается на протяжении более длительного периода времени. Механизмы эксайтотоксичности и воспаления менее губительны, им присущи характерные признаки апоптоза. После такой массивной атаки клетки головного мозга включают эндогенные защитные программы. Они были изучены в экспериментах с переносимостью индуцированной ишемии (т.е. ишемическим прекодиционированием). Важно, что ишемия головного мозга оказывает влияние не только на головной мозг, но и на другие системы организма. Например, инсульт вызывает значительную иммуносуппрессию вследствие избыточной активации симпатической нервной системы. Вследствие

этого развиваются тяжелые бактериальные инфекции, в частности, воспаление легких. Сложные сигнальные каскады определяют не только выживаемость клеток головного мозга и тяжесть неврологического дефицита, но и летальность вследствие инсульта, обусловленную экстрацеребральными осложнениями. Их способность управлять не только формированием зоны потенциального инфаркта, но и иммунной системой, делает их перспективной мишенью для терапевтического вмешательства и разработки нейропротективных препаратов.

## 1.1. Введение

В США более 600 000 человек в год переносят инсульт, а среди экстренно госпитализированных пациентов с неврологическими заболеваниями пациенты с инсультом составляют наибольшую часть – около 50%. В настоящее время в США проживают около 4 млн человек, перенесших инсульт [1]. Смертность от инсульта составляет 25%, что делает ее одной из трех основных причин летальности в промышленно развитых странах. Вследствие высокого уровня возникающей стойкой нетрудоспособности инсульт является тяжелым бременем не только для пациентов и их семей, но и для национальной экономики: подсчитано, что в США ежегодные расходы, связанные с инсультом, составляют 30–40 млрд долларов [2, 3]. В Великобритании расходы на одного пациента составляют до £ 30 000 за 5 лет [4].

Термином «инсульт» характеризуется множество различных состояний. Около 85% инсультов вызваны ишемией головного мозга, обусловленной закупоркой сосуда. По сравнению с этим первичное кровоизлияние головного мозга развивается относительно редко – в 15%. До 75% ишемических инсультов обусловлены эмболиями артериального или кардиогенного происхождения, тогда как 20% инсультов вызваны закупоркой мелких артерий, т.е. гиалинозом или тромбозом *in situ*. Гемодинамически обусловленная ишемия, вызванная сужением артерий головного мозга, является причиной менее 5% ишемических инсультов [5, 6].

Потенциальный риск ишемического инсульта в определенной степени обусловлен рядом социальных и поведенческих факторов (питание, курение табака, стресс) и таких длительно воздействующих факторов, как повышенное кровяное давление, диабет, нарушение метаболизма холестерина и липидов и ожирение. Атеросклероз является ведущим фактором развития не только ишемического инсульта, но и ишемической болезни сердца и поражения периферических артерий. Более того, тщательное изучение имеющихся у больных генетических предпосылок развития инсульта позволило выявить семейные формы инсульта, такие как CADASIL (аутосомно-доминантная церебральная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), характеризующаяся повторными эпизодами субкортикальной ишемии. Данное заболевание вызывается мутацией в *notch3*-гене на 19 хромосоме [7, 8]. MELAS (митохондриальная

энцефалопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами) – другая редкая семейная форма инсульта, проявляющаяся мигренью, генерализованными эпилептическими припадками и рецидивирующими кортикальными инфарктами. Это состояние обусловлено различными мутациями митохондриального генома, объясняющими его наследование по материнской линии. Тяжесть фенотипических проявлений, главным образом, зависит от локуса мутации и выраженности и распространенности мутации [9]. Тем не менее семейные и близнецовые исследования позволяют предположить, что генетические факторы, вероятно, лежат в основе распространенных типов ишемического инсульта, а не только редких, четко детерминированных форм семейного инсульта [10–13].

Считается, что локус на хромосоме 5q12, описанный в исландской популяции, значительно увеличивает предрасположенность к инульту [14]. Ответственным за это является идентифицированный ген, кодирующий фосфодиэстеразу 4D (PDE4D). Обуславливающие повышенный риск полиморфизмы расположены в регуляторной части гена. Это указывает на нарушение регуляции кодирования цАМФ разрушающего белка [15]. Фосфодиэстераза 4D принадлежит к группе белков, являющихся мишенями для препаратов, используемых при лечении бронхиальной астмы, эректильной дисфункции и воспалительных процессов.

Клиническая симптоматика очаговой ишемии головного мозга определяется характерной зоной кровоснабжения пораженного сосуда. В таблице 1 представлена частота поражения [16] и типичные клинические синдромы поражения основных артерий головного мозга. Смертность от инсульта составляет 20–30%. Неблагоприятными прогностическими признаками являются преклонный возраст больного, раннее развитие коматозного состояния, асимметрия зрачков, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. Гипертермия и инфекционные осложнения (в частности, воспаление легких) ухудшают прогноз, особенно в дебюте заболевания (см. ниже). Среди выживших пациентов у трети в течение недели наступает улучшение состояния, у 40% степень инвалидизации остается прежней, а у 20% в течение первой недели наступает ухудшение состояния [17].

Большая часть наших представлений о патофизиологии инсульта получена из экспериментальных исследований. Экспериментальные модели на животных придерживаются двух главных парадигм. Первая представляет собой модель фокальной ишемии головного мозга в качестве модели ишемического инсульта. Вторая является моделью глобальной ишемии головного мозга вследствие остановки кровообращения. По очевидным причинам мы сосредоточимся, главным образом, на исследованиях фокальной ишемии головного мозга. Большая часть экспериментальных исследований проводилась на крысах и мышах, хотя использовались и некоторые приматы. У грызунов ишемия в основном вызывается внутрисосудистой окклюзией средней мозговой артерии (СМА), с использованием хирургической мононити, превышающей критический диаметр сосуда. В зависимости от длительности окклюзии, мы различаем модели долговременной и кратковременной ишемии. Последние

**Таблица 1.1.** Синдромы очагового инсульта**Передняя система кровообращения**

|  |        |   |
|--|--------|---|
| Средняя мозговая артерия (СМА)   | (≈60%) | Гемипарез, преимущественно в руке, гемигипестезия, гемианопия, дисфазия или игнорирование |
| Передняя мозговая артерия (ПМА)  | (4%)   | Гемипарез, преимущественно в ноге, недержание мочи, апраксия                              |
| Передняя хориоидальная артерия (ветвь внутренней сонной артерии) (ПХА) | (8%)   | Гемипарез, гемигипестезия, гемианопсия  |

**Задняя система кровообращения**

|  |       |   |
|--|-------|---|
| ПА/ОА  | (10%) | Головокружение, диплопия, двусторонняя гипестезия и парез, альтернирующие синдромы, амавроз, атаксия, головная боль, кома |
| Мозжечок (задняя нижняя мозжечковая артерия/передняя нижняя мозжечковая артерия) (ЗНМА/ПНМА) | (7%)  | Головная боль, атаксия, головокружение, паралич взора, слабость мимической мускулатуры, глухота                           |
| Задняя мозговая артерия (ЗМА)  | (9%)  | Гемианопия, дислексия, зрительная агнозия   |

также применяются в качестве модели спонтанной реперфузии или для изучения состояния после успешной тромболитической терапии с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) у людей.

В моделях ишемии головного мозга перфузия нарушается вследствие некоторых манипуляций. Так как сутью ишемического инсульта является окклюзия сосуда, неудивительно, что в этих моделях можно предсказать достаточно точно конечный объем инфаркта, исходя из уровня снижения локального кровотока головного мозга (rCBF). Таким образом, если rCBF снижается до менее чем 25% от нормального, вероятность инфаркта в данном объеме ткани головного мозга составляет более 95%. В отличие от этого вероятность развития инфаркта составляет менее 5%, в том случае, если rCBF не снижается менее 50% от нормального. Эти параметры были установлены в исследованиях у людей с использованием ПЭТ и МРТ [18], они соответствуют экспериментальным данным, полученным на животных моделях [19]. Таким образом, изначальное снижение rCBF определяет объем ожидаемого инфаркта. Это, однако, справедливо в случае отсутствия спонтанной или терапевтической реперфузии.

Сейчас мы рассматриваем ишемический инфаркт как следствие сложных и длительных процессов, а не просто как следствие снижения локальной

перфузии. Вследствие высокой потребности ткани головного мозга в кислороде и глюкозе нарушение перфузии ведет к истощению субстратов в течение нескольких минут, при этом имеет место накопление токсичных метаболитов. Развивающееся вследствие этих процессов снижение продукции энергии клетками ведет к нарушению имеющихся ионных градиентов и снижению мембранного потенциала. Нейроны и клетки глии деполяризуются. В зависимости от степени и продолжительности дефицита энергии клетки подвергаются не только функциональному, но и структурному повреждению. Весьма сложная последовательность событий в области ишемии следует четко определенному стереотипному пространственно-временному паттерну, который ниже будет обсуждаться более подробно. Ключевой для понимания этих механизмов является концепция ишемической **полутени (пенумбра)**. Каскад ишемического поражения начинается с **эксайтотоксичности**, образования реактивных **свободных кислородных радикалов**, нарастания **ацидоза ткани** и развития **периинфарктной деполяризации**. За этим следуют стадии **воспаления** и запрограммированной клеточной смерти (**апоптоз**). Это связано с **повреждением ДНК**, которое, в свою очередь, запускает **программы восстановления ДНК**. Хотя процесс все еще не полностью понятен, мы знаем, что процессы ремоделирования хроматина, т.е. **эпигенетические механизмы**, и активация факторов транскрипции, включают сложные **генные программы**. Эти изменения инициируют экспрессию разрушающих белков, вовлеченных в процессы воспаления и апоптоза, также как и систему защитных генов, способствующих репарации области ишемического повреждения. Именно активация этих защитных генов обеспечивает **ишемическую толерантность**. Огромный интерес вызывают недавно открытые защитные механизмы **эндогенного и экзогенного замещения клеток**. Кроме этих аутохтонных механизмов, присущих ткани головного мозга, на уровне целостного организма включаются и другие механизмы, имеющие большое клиническое значение. Например, феномен **обусловленной инсультом иммунодепрессии** может помочь понять, почему пациенты с инсультом обладают высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций. Нейропротективная терапия должна быть основана на понимании этих механизмов.

## 1.2. Концепция полутени

В ишемизированном головном мозге обычно различают две области – ядро инфаркта и окружающую зону, известную как «ишемическая полутень» (пенумбра) [20], которая представляет собой область с нарушенными перфузией и метаболизмом, окружающую подвергшееся необратимому повреждению ядро. Ядро и пенумбра характеризуются двумя различными видами клеточной гибели: некрозом и апоптозом (который также называется

«программированная клеточная смерть» или «отложенная нейронная клеточная смерть»). Значительное снижение перфузии в области ядра вызывает нарушение метаболических процессов, продукции энергии и ионного гомеостаза, что приводит к разрушению клеток в течение нескольких минут. Таким образом, в ядре преобладает острый некроз клеток и тканей. В зоне пенумбры коллатеральными сосудами поддерживается некоторый остаточный кровоток, предотвращающий немедленную структурную дезинтеграцию клеток, но недостаточный для того, чтобы поддерживать нормальный функциональный метаболизм. Тем не менее с течением времени изменения клеточного гомеостаза вызывают гибель все большего количества клеток, и объем инфаркта увеличивается. Зону пенумбры, таким образом, следует рассматривать как ткань, подверженную риску развития инфаркта. В этой области важную роль играют апоптоз и воспалительные сигнальные каскады. До 50% ее начального объема могут подвергнуться инфаркту. Механизмы, ведущие к отсроченной клеточной смерти в зоне пенумбры, являются предметом интенсивных исследований, так как их понимание обеспечивают мишени для специфичной нейропротективной терапии в ишемизированных областях головного мозга, сохраняющих жизнеспособность [19, 21].

### 1.3. Эксайтотоксичность

Деполаризация нейронов и клеток глии вследствие локального дефицита энергии вызывает активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов и выделение во внеклеточное пространство возбуждающих аминокислот. В частности, глутамат, который в условиях нормальной продукции энергии был бы незамедлительно поглощен пресинаптическим нейроном или астроцитами, теперь в большом количестве накапливается во внеклеточном пространстве. Вследствие активации глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов повышается внутриклеточное содержание  $Ca^{2+}$ . Более того, метаболитные глутаматные рецепторы активируются посредством индукции фосфолипазы C (PLC) и трифосфата инозитола ( $IP_3$ ), вследствие чего кальций мобилизуется из внутриклеточных хранилищ.

Кроме того, избыточная активация AMPA-рецепторов вызывает увеличение концентрации натрия и хлора. Следствием этого является тяжелое нарушение ионного гомеостаза, сопровождающееся пассивным притоком воды и отеком клеток. В конечном итоге, указанные выраженные изменения объема клеток становятся причиной их осмотического лизиса. Такой литический вид клеточной смерти, также называемый некрозом, наблюдается, в основном, в ядерной зоне инфаркта. Клетки, избежавшие этой самой тяжелой формы дезинтеграции, отсутствуют в ядре инфаркта, однако обнаруживаются в зоне пенумбры, где эксайтотоксичность способна инициировать молекулярные события, ведущие к апоптозу и воспалению [21, 22].

## 1.4. Свободные кислородные радикалы

Вследствие ишемии и, в частности, реперфузии, вырабатываются реактивные кислородные свободные радикалы – супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Оксид азота образуется посредством активации кальций-кальмодулин-зависимой синтазы оксида азота (NOS); он вступает в реакцию с супероксидными радикалами и таким образом образует высокореактивный пероксинитрит. Далее источниками свободных радикалов кислорода в пораженной ткани головного мозга являются продукты распада аденозинфосфатов, способствующих образованию радикалов посредством ксантинооксидазы и катализируемой железом реакции Хабера–Вейса. Многие различные радикалы, образующиеся вследствие этих процессов, могут вступать в реакцию фактически с любыми клеточными компонентами (углеводами, аминокислотами, ДНК, фосфолипидами), повреждая их. Перекисное окисление липидов мембран высвобождает последующие радикалы, и далее – глутамат. Свободные кислородные радикалы имеют еще большее значение при поступлении кислорода в пораженную ткань после эффективной реперфузии, или в зоне пенумбры, куда поступление кислорода полностью не прекратилось [21, 22].

Гипоксия сама по себе, также как и повышенная внутриклеточная концентрация ионов кальция и свободных радикалов, нарушает функционирование митохондрий нейронов. Вследствие этого в митохондриальной мембране может образовываться так называемая временная митохондриальная пора проницаемости (МРТ). Помимо нарушенной синтеза АТФ, ведущего к снижению митохондриального потенциала, МРТ также ведет к набуханию митохондрий, выбросу свободных радикалов кислорода и выделению проапоптотических молекул. Таким образом поддерживается патологический цикл дальнейшей дезинтеграции [21, 23]. Этот патологический цикл частично уравнивается антиоксидантными ферментами, такими как марганцевая супероксиддисмутаза (Mn-SOD) и цитозольные формы медь-цинковой супероксиддисмутазы (CuZn-SOD). Указанные ферменты могут предотвращать разрушение митохондриальной мембраны, препятствуя, таким образом, выделению цитохрома *c*, способного индуцировать апоптоз [24].

## 1.5. Тканевой ацидоз

В контексте патофизиологии инсульта протонный баланс тесно связан с метаболизмом глюкозы. В условиях ограничения поставки кислорода, анаэробный гликолиз – единственный возможный источник производства АТФ приводит к тканевому ацидозу. Длительное время считалось, что этот ацидоз является одним из основных повреждающих механизмов при ишемическом инсульте. Эта так называемая «гипотеза лактацидоза» часто приводится в качестве

В книге изложены сведения об экспериментальных моделях, молекулярных механизмах и клинических исследованиях. Всемирно признанные исследователи и клиницисты представили разнообразную информацию о применении нейропротективных лечебных стратегий всех важнейших заболеваний нервной системы.

Следуя за обзором нейродегенеративных, травматических и ишемических поражений нервной системы, рассматриваются *in vivo* и *in vitro* модельные системы, клеточные и молекулярные механизмы заболеваний. Особо полезен анализ клинических исследований: он объясняет их успехи и неудачи, позволяет получить целостную картину и способствует разработке в будущем эффективных терапевтических стратегий.



**Матиас Бэр** в 1985 г. получил степень доктор медицины в Медицинской школе Университета Тюбингена, в отделении нейропатологии. Затем начал изучение неврологии в Университете Дюссельдорфа, после чего стажировался в Институте Макса Планка в отделении нейробиологии развития в 1987–1989 гг. В 1989 г. начал другую стажировку – в Университете Вашингтона (Сан-Луис), в отделении анатомии и нейробиологии. С 1989 по 1993 г. возглавляет исследовательскую группу в Институте Макса Планка в отделении нейробиологии развития в Тюбингене, параллельно заканчивая обучение по курсу неврологии на кафедре неврологии Университета Тюбингена.

В 1993 г. Матиас Бэр получил сертификат преподавателя-невролога и начал работу на кафедре неврологии. В 1996 г. стал адъюнкт-профессором этой же кафедры и принял предложение возглавить кафедру клинической и экспериментальной неврологии. С 2001 г. Матиас Бэр возглавляет кафедру неврологии в Медицинской школе Университета Геттингена.