

Оглавление

Предисловие	5
Благодарность	8
Часть I. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ	
1. Инсульт	9
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. Перинфарктная 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, 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
2. Болезнь Паркинсона	44
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 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	63
	Благодарность	63
	Литература	63
3.	Боковой амиотрофический склероз	68
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</i> 'a	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>pmp</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
4.	Болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания	90
	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-β (ТФР-β)	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
5. Воспаление ЦНС	104
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
6. Травма нервной системы	114
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, 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 сдавлением	131
6.3.1.1. Модели растяжения	131
6.3.2. Модели повреждения вследствие сдавления	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
7. Травма спинного мозга	153
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

8.	Апоптоз и некроз	178
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
9.	Воспаление	202
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.	Эфektorные механизмы лимфоцитов	212
	Благодарность	217
	Приложение 1. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит – прототипическая модель аутоиммунного заболевания головного мозга	217
	Литература	219
10.	Метаболические расстройства	224
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 поврежденных	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
11. Неправильное упаковывание белков	250
Резюме	250
11.1. Введение	250
11.2. Распространение болезни посредством репликации 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
12. Ингибирование роста аксонов	268
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 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
13. Нейрогенез	307
13.1. Введение	307
13.2. Нейрональные стволовые клетки и клетки-предшественники 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 в зрелом головном мозге	314
13.4. Нейрогенез в зрелом головном мозге – возрастная зависимость, жизнеспособность и генетические детерминанты	316
13.4.1. Нейрогенез у старых животных	316
13.4.2. Долговременная жизнеспособность вновь образованных нейронов 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 в поврежденный мозг	327
Благодарность	329
Литература	329
14. Эксайтотоксичность	342
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 и эксайтотоксическим повреждением	348
14.3.2.1. Возможная связь между эксайтотоксическим повреждением 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: неконкурентный блокатор открытых каналов	353
14.4.2. Зависимость от потенциала, частичное попадание в ловушку 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

15. Травма спинного мозга	369
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: 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 основа для новых терапевтических вмешательств	382
15.6. Заключение	384
Благодарность	385
Литература	385
16. Нейродегенерация	390
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 ₁₀	398
16.3.3. Мультисистемная атрофия 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? Что нам необходимо?	406
Литература	407
17. Перспективы для нейропротективных методов лечения в фундаментальных научных исследованиях и применение в клинической практике	414
Литература	418
Авторы	419