

Механизмы воздействия индуцированной гипотермии на патофизиологические каскады церебрального повреждения и репарации при гипоксии и ишемии

К.А. Попугаев, А.А. Хуторенко

ФГБНУ «НИИ Нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко»,
МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики

Ишемия и гипоксия, являясь наиболее важными факторами церебрального повреждения, запускают многочисленные патофизиологические каскады, опосредующие непосредственное повреждение клеток мозга. Церебральное повреждение происходит не одномоментно, а разворачивается в течение определенного времени, поэтому выделяют острый, подострый и хронический периоды церебральной катастрофы. Параллельно с повреждающими механизмами развиваются репаративные процессы, и для каждого периода характерны свои патофизиологические каскады. Индуцированная гипотермия как метод интенсивной терапии в практике нейрореанимации существует уже не одно десятилетие. За это время индуцированная гипотермия доказала свою эффективность и нейропротективный потенциал у пациентов, переживших остановку сердца и у новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга. Однако в других группах нейрореанимационных пациентов эффективность гипотермии до сих пор не доказана. Вместе с этим результаты лабораторных исследований и выявленные механизмы воздействия гипотермии на каскады клеточного повреждения и репарации позволяют возлагать на гипотермию большие надежды. В представленном обзоре описаны многочисленные механизмы воздействия гипотермии на патофизиологические каскады при церебральном повреждении.

Ключевые слова: гипотермия, ишемия, гипоксия, церебральное повреждение, нейропротекция.

Введение

Головной мозг не имеет собственных энергетических запасов, обладая при этом высоким метаболизмом, который существенно превосходит по своей интенсивности метаболизм других органов [3]. В результате ключевыми феноменами, как при первичном, так и вторичном повреждении мозга, являются ишемия и гипоксия, которые в свою очередь запускают многочисленные патофизиологические каскады, опосредующие непосредственное повреждение клеток мозга [11]. Церебральное повреждение при острой гипоксии и ишемии происходит не одномоментно, а разворачивается в течение длительного времени. Поэтому выделяют острый, подострый и хронический периоды церебральной катастрофы. Для каждого периода характерны свои патофизиологические каскады нейронального повреждения и репарации [12].

В результате многочисленных доклинических и клинических исследований последних десятилетий существенно расширились представления о патогенезе церебрального повреждения при ишемии и гипоксии. Идея фармакологической нейропротекции была чрезвычайно популярна, и на основании приобретенных знаний о значимости того или иного патофизиологического каскада и механизма церебрального повреждения были созданы различные фармакологические препараты. Некоторые из них были эффективными в доклинических исследованиях, но не показали

своей эффективности в клинических условиях [1, 2, 19, 48]. В общей сложности было проведено несколько сотен клинических исследований. Причиной неудач, по мнению большинства экспертов, является блокирование одним препаратом только одного или строго ограниченного числа патофизиологических каскадов при существовании других повреждающих механизмов. Сторонники фармакологической нейропротекции считают, что перспективным является создание своеобразных коктейлей из различных препаратов, чей механизм действия позволял бы блокировать если не все, то максимально возможное количество известных каскадов, обуславливающих церебральное повреждение при острой гипоксии и ишемии [52]. Однако, несмотря на существование такой концепции уже в течение многих лет, до сих пор не было предложено ни одной схемы, которая действительно оказывала бы нейропротективный эффект. Вместе с этим в распоряжении нейрореаниматолога есть такой метод интенсивной терапии, как индуцированная гипотермия (ИГ) (32–35°C), которая, по данным литературы, не только блокирует большинство известных патофизиологических каскадов церебрального повреждения, но и доказала свою эффективность и нейропротективный потенциал у пациентов, переживших остановку сердца и у новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга [46].

При острой церебральной гипоксии и ишемии одновременно с повреждающими каскадами запускаются репаративные процессы, на которые ИГ также будет влиять. Ниже

приведены данные литературы о патофизиологических каскадах, обуславливающих как повреждение мозга, так и репарацию при острой гипоксии и ишемии. Особый акцент сделан на влияние ИГ на эти механизмы. Начать обзор необходимо с обсуждения структурно-функциональной составляющей головного мозга – нейроваскулярной единицы.

Нейроваскулярная единица

Комплекс эндотелиальных клеток, клеток нервной ткани (нейроны, перicyты, глиальные клетки) и экстрацеллюлярного матрикса представляет собой структурно-функциональную единицу головного мозга [30]. Все элементы нейроваскулярной единицы тесно интегрированы между собой, и их паракринные взаимодействия являются основополагающими для функционирования головного мозга и его пластичности [33, 34]. Нейрональные клетки регулируют сосудистый тонус и состояние гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), обеспечивая при этом необходимый уровень обмена веществ между клетками и кровью [37, 51]. Трофические факторы эндотелиальных клеток осуществляют трофическую защиту нейронов, а глиальные клетки защищают нейроны и эндотелиальные клетки [42, 99]. Взаимодействие эндотелиальных клеток и экстрацеллюлярного матрикса является обязательным условием для поддержания стабильности сосудистой стенки [21]. Биохимические изменения, развивающиеся в экстрацеллюлярном матриксе, состоящем из коллагена IV типа, протеогликана, ламинина и фибронектина, влияют не только на функциональное состояние эндотелиальных клеток, но и регулируют процессы их жизненного цикла, миграции и дифференцировки [28, 87]. Таким образом, повреждение любой составляющей нейроваскулярной единицы при острой гипоксии и ишемии обязательно приведет к дезорганизации всего комплекса и острой церебральной дисфункции.

Острый период церебрального повреждения

Острый период гипоксии и ишемии длится в течение первых нескольких часов церебральной катастрофы [12]. Основными повреждающими патофизиологическими каскадами, характерными для этого периода, являются дисбаланс между метаболическими потребностями клеток мозга и возможностями кровотока, некроз нейрональных клеток, эксайтотоксичность и изменение экспрессии различных генов, микро-РНК и состояния факторов транскрипции. В литературе не описаны какие-либо эндогенные репаративные каскады, которые могли бы защищать нейрональные клетки в течение острого периода церебрального повреждения, развившегося вследствие гипоксии и ишемии.

Метаболический дисбаланс. При острой гипоксии и ишемии возникает дисбаланс между метаболическими потребностями клеток головного мозга и возможностями церебрального кровотока обеспечить эти потребности. Запускаются анаэробные метаболические пути, увеличивается концентрация лактата, развивается ацидоз. ИГ уменьшает потребность клеток в кислороде и глюкозе. При снижении температуры на один градус потребности в кислороде и глюкозе уменьшаются приблизительно на 5% [3, 107]. В результате происходит сохранение молекул АТФ, повышение рН и уменьшение концентрации лактата как внутри клетки, так и во внеклеточном пространстве. Снижение клеточного метаболизма и уменьшение потребности клеток в

кислороде и глюкозе в течение длительного времени считались ведущими нейропротективными механизмами ИГ. Однако в последующем было доказано, что одним только воздействием ИГ на метаболический дисбаланс клеток невозможно объяснить ее высокий нейропротективный потенциал [29].

Некроз, являясь одной из форм клеточной гибели, развивается в условиях, не совместимых с жизнью [17, 50]. Применительно к острой церебральной гипоксии и ишемии – это такой уровень обеспечения клетки кислородом и необходимыми метаболитами, при котором невозможно функционирование ионных каналов клеточных мембран, синтез белков и любых иных биохимических процессов [88]. Происходит генетически незапланированная и биохимически незапрограммированная некротическая гибель клетки, имеющая четкие морфологические критерии: дезорганизация мембраны, отек и набухание клетки вследствие перемещения из внеклеточного пространства ионов и воды, разрыв клетки, нарушение целостности ядерной мембраны. В результате во внеклеточном пространстве оказываются органеллы, протеолитические ферменты, структуры клеточных ядер и т.д. Эти биологически активные вещества являются мощными триггерами воспаления, при котором не только активируется микроглия, но и происходит привлечение в очаг церебрального повреждения системных иммунокомпетентных клеток [26, 74, 97]. Формируется отек мозга.

ИГ не способна непосредственно предотвратить некроз, поскольку этот вид гибели клетки является генетически незапланированным и биохимически незапрограммированным в отличие от других видов гибели клетки, например, апоптоза, который обсуждается ниже. Однако ИГ способна понизить метаболические потребности нейрональных клеток, что, безусловно, повышает порог запуска некротической гибели клеток. Этот механизм лежит в основе эффективности гипотермии, применяемой в кардиохирургической практике превентивно, до достижения кардиopleгии и остановки кровообращения [53]. Также наличием этого механизма можно объяснить эффективность профилактической ИГ в экспериментальных исследованиях, когда у животных снижали температуру тела до моделирования ишемического инсульта при помощи окклюзии среднечерепной или внутренней сонной артерий [41, 105]. Однако в клинических условиях чрезвычайно сложно управлять процессом некротической гибели нейрональных клеток, в т.ч. и при помощи ИГ, поскольку некроз развивается в течение первых нескольких десятков минут с момента развития острой гипоксии и ишемии.

Эксайтотоксичность – это патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нейрональных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных активировать NMDA- (N-метил-D-аспартат) и AMPA- (α -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазолипропионовая кислота) рецепторы. При острой гипоксии и ишемии формируется дефицит АТФ, приводящий к увеличению концентрации, прежде всего внеклеточного глутамата и других возбуждающих нейротрансмиттеров вследствие повышения их высвобождения из клеток и уменьшения их обратного захвата. Эти нейротрансмиттеры, воздействуя на NMDA- и AMPA-рецепторы, приводят к значимому увеличению уровня внутриклеточного кальция, который в свою очередь активирует целый ряд ферментов – фосфолипазы, нуклеазы, каспазы. В результате клетка получает сигнал, программирующий ее отсроченную гибель, или апоптоз, который

реализуется спустя несколько часов, уже в подостром периоде церебральной гипоксии и ишемии [15].

Известно, что ИГ предотвращает избыточное поступление кальция в нейрональные клетки через АМРА-рецепторы, а также воздействует на сами АМРА-рецепторы, блокируя их трансформацию, возникшую вследствие гипоксии или ишемии [18]. Кроме этого, ИГ способна корригировать дефицит АТФ, что само по себе предотвращает повышение внеклеточной концентрации возбуждающих нейротрансмиттеров и предотвращать развитие эксайтотоксичности на самых ранних этапах ее формирования.

Изменение экспрессии генов, микро-РНК и состояния факторов транскрипции происходят в течение нескольких минут/часов после развития острой церебральной гипоксии и ишемии.

NF-κB является одним из наиболее изученных факторов транскрипции. Он находится в цитоплазме в неактивном состоянии и связан с белками-ингибиторами. В ответ на острую гипоксию и ишемию IκB-киназа фосфорилирует белки-ингибиторы, высвобождая тем самым NF-κB, который в свою очередь проникает в ядро, вызывает экспрессию генов, кодирующих белки, запускающих апоптоз [38, 106]. ИГ способна блокировать свободный NF-κB [100]. Этот путь может оказаться одним из ведущих нейропротективных механизмов ИГ, работающих в раннем периоде церебрального повреждения.

Микро-РНК способны контролировать экспрессию различных генов. К 2014 г. известно более 1800 различных микро-РНК человека, которые стали объектом тщательных исследований в последние годы, поскольку появились доказательства их существенной экспрессии в течение первых нескольких часов после развития острой церебральной ишемии [68, 94]. Существует предположение, что микро-РНК могут играть существенную роль в патогенезе церебрального повреждения различного генеза, однако для уточнения роли микро-РНК в патофизиологических каскадах необходимы дальнейшие исследования.

ИГ влияет на экспрессию микро-РНК. Так, при черепно-мозговой травме в группе пациентов, которым проводилась ИГ, уровень микро-РНК-874 и микро-РНК-451 были существенно ниже, чем в группе пациентов с нормотермией [90]. Однако патофизиологическое значение этого феномена остается неясным.

Таким образом, ранний период церебрального повреждения вследствие острой гипоксии и ишемии имеет ряд важных особенностей. Во-первых, при гипоксии и ишемии, не совместимых с жизнью клетки, развивается некроз, на который фактически невозможно как-либо повлиять, и некротическая гибель клетки разворачивается именно в этот период повреждения, вызывая отек и запуская воспаление в окружающих здоровых тканях мозга. Во-вторых, в этот период фактически отсутствуют эндогенные протективные репаративные патофизиологические механизмы, поэтому повлиять на повреждающие патофизиологические каскады возможно только экзогенно. В-третьих, ИГ способна блокировать практически все повреждающие каскады, за исключением некротической гибели клетки. Основным клиническим затруднением является раннее, в течение нескольких минут — одного часа, начало ИГ, которое фактически не достижимо ни у одной из групп нейрореанимационных пациентов.

Подострый период церебрального повреждения

Подострый период гипоксии и ишемии начинается спустя несколько часов с момента развития церебральной катастрофы и длится в течение нескольких суток, максимально — до недели [66]. Основными повреждающими патофизиологическими механизмами, характерными для этого периода, являются апоптоз, реперфузионное повреждение, повреждение ГЭБ и экстрацеллюлярного матрикса, нейровоспаление. Отдельного рассмотрения заслуживают эндогенные нейропротективные процессы, которые запускаются в этот период острой гипоксии и ишемии.

Апоптоз — это тип гибели клетки, но в отличие от некроза он запрограммирован и представляет собой энергоемкий процесс. Морфологически апоптоз характеризуется округлением и сморщиванием клетки, выпадением хроматина, фрагментацией ядра и вакуолизацией плазматической мембраны. В результате апоптоза формируются апоптотические тельца, которые затем подвергаются фагоцитозу преимущественно макрофагами [13, 62, 65, 93]. При апоптозе содержимое клетки не выходит во внеклеточное пространство, поэтому этот вид гибели клетки не приводит к формированию воспалительного ответа и отеку окружающих тканей. Выделяют два пути апоптоза: внутренний и наружный. В нормальных физиологических условиях апоптоз абсолютно необходим для нормального функционирования организма. Однако в условиях патологии, в частности, при церебральном повреждении вследствие острой гипоксии и ишемии, апоптоз становится одним из основных повреждающих патофизиологических каскадов.

Внутренний, или митохондриальный, путь запускается различными стрессовыми факторами, в т.ч. острой гипоксией и ишемией, которые обуславливают внутриклеточный синтез белков семейства Bcl-2 (В-клеточной лимфомы) [4, 101, 108]. Bcl-2 белки, с одной стороны, вызывают выход цитохрома с и других митохондриальных апоптотических протеинов из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму, а с другой стороны, — ионов кальция из саркоплазматического ретикулула. Цитохром с в цитоплазме соединяется с деоксиаденозином трифосфатом и активирующим апоптотическую протеазу фактором-1 (Araf1) [24, 32, 61, 86]. В результате формируется специфический комплекс — апоптосома, которая в свою очередь расщепляет прокаспазу-9. Затем каспаза-9 активирует целый комплекс эффекторных каспаз, протеаз и нуклеаз, которые, собственно, и вызывают гибель клетки [32, 86].

Наружный путь апоптоза активируется при взаимодействии специфических внеклеточных лигандов с соответствующими рецепторами клеточной гибели, расположенными на поверхности клеточной мембраны [78]. Лигандами в основном являются биологические активные вещества семейства фактора некроза опухоли (TNF) [6]. Рецепторы смерти, представляющие собой трансмембранные белки, передают сигнал апоптоза специфическим внутриклеточным белкам-адаптерам, например, FADD, TRADD. Белки-адаптеры активирует прокаспазу-8, что приводит к активации целого каскада эффекторных каспаз и, наконец, — к апоптозу [49, 55].

Известно, что при острой церебральной гипоксии и ишемии происходит активация обоих путей апоптоза. ИГ способна блокировать апоптоз на различных этапах его активации. Так, ИГ изменяет экспрессию Bcl-2-белков,

что приводит к снижению высвобождения цитохрома с из митохондрий и, соответственно, к уменьшению уровня каспаз [10, 63, 80]. Описано также снижение митохондриальной проницаемости при воздействии ИГ [59, 83]. При ИГ происходит блокирование уже активированных рецепторов клеточной гибели, что останавливает наружный путь апоптоза [60]. Кроме этого, ИГ способна блокировать расщепление прокаспазы-8, что приводит к прекращению образования каспазы-8 [64].

Реперфузионное повреждение обусловлено избыточным образованием активных форм кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси) и азота (пероксинитрит). В нормальных физиологических условиях активные формы кислорода образуются в митохондриях, но своевременно блокируются антиоксидантной системой, представленной глутатионом, супероксиддисмутазой, каталазой, витаминами Е и С. Однако при реперфузии формируется дисбаланс между высоким уровнем активных форм кислорода и азота и дефицитом эндогенных антиоксидантов. Кроме этого, миелиновая оболочка нейронов содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, что располагает к образованию этих биологически активных соединений при различных нейрореанимационных состояниях. Активные формы кислорода и азота повреждают клеточные мембраны, белки, липиды, нуклеиновые кислоты, что приводит как к непосредственному повреждению нейрональных клеток, так и к активации апоптоза. Таким образом, реперфузионное повреждение вместе с апоптозом занимает ключевые позиции в патогенезе церебрального повреждения при острой гипоксии и ишемии [6, 14]. ИГ не только непосредственно блокирует образование активных форм кислорода и азота, но и ингибирует NO-синтазу, что также в итоге приводит к уменьшению выраженности реперфузионного повреждения при острой гипоксии и ишемии [31, 39].

Повреждение гематоэнцефалического барьера и экстрацеллюлярного матрикса. Целостность ГЭБ, являясь непременным условием для нормального функционирования головного мозга, может быть достигнута исключительно при структурной и функциональной сохранности всех составляющих нейроваскулярной единицы. Устойчивость нейронов, перicyтов и глиальных клеток к гипоксии и ишемии различна, поэтому мозаичное повреждение клеток нейроваскулярной единицы вполне вероятно [35, 76]. При такой ситуации ИГ, предотвратив повреждение более чувствительных к гипоксии и ишемии клеток, способна стабилизировать ГЭБ и предотвращать отек мозга. Именно такие выводы были получены в целом ряде исследований [23, 47, 67, 75, 79].

С точки зрения патофизиологии церебрального повреждения не менее интересны исследования, посвященные проблеме повреждения экстрацеллюлярного матрикса, являющегося такой же важной составляющей нейроваскулярной единицы, как и нейрональные клетки. При острой гипоксии и ишемии происходит активация матриксных металлопротеиназ [36, 57, 58, 72, 91, 96]. Активированные матриксные металлопротеиназы вызывают деградацию целого ряда белков, обеспечивающих плотный контакт перicyтов, что приводит к разрушению ГЭБ, формированию отека мозга, внутримозговым кровоизлияниям и геморрагической трансформации очагов ишемии. ИГ блокирует матриксные металлопротеиназы, что предотвращает нарушение плотных контактов перicyтов и разрушение матриксных

протеинов – агрина и ламинина [7]. Вместе с этим ИГ повышает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназы-2, эндогенного ингибитора металлопротеиназы.

При острой гипоксии и ишемии возможна миграция перicyтов из сосудистой стенки. Этот механизм, приводящий к разрушению ГЭБ, может быть также успешно блокирован ИГ [25]. Транспорт молекул воды через ГЭБ осуществляется по специальным каналам – аквапоринам. Преимущественным типом аквапоринов головного мозга являются каналы аквапорины-4, расположенные главным образом на астроцитах. При острой церебральной гипоксии и ишемии происходит увеличение экспрессии аквапоринов-4 и формирование отека мозга [5, 69]. ИГ блокирует этот механизм, уменьшая выраженность отека мозга [102].

Таким образом, влияние ИГ на структуры нейроваскулярной единицы и, в частности, на ГЭБ, при острой церебральной гипоксии и ишемии разнообразно и в конечном итоге приводит к стабилизации ГЭБ, уменьшению выраженности отека мозга, снижению риска развития внутримозговых кровоизлияний и геморрагической трансформации очагов ишемии.

Нейровоспаление. При острой церебральной гипоксии и ишемии развитие нейровоспаления неизбежно, что усугубляет первичное повреждение мозга [98]. Первичное повреждение мозга инициирует воспалительный ответ, проявляющийся активацией микроглии и циркулирующих лейкоцитов. Как микроглия, так и циркулирующие лейкоциты выделяют в свою очередь огромный спектр биологически активных веществ – провоспалительные и противовоспалительные цитокины, протеазы, активные формы кислорода и азота и т.д. Эти вещества сами по себе способны инициировать дальнейший иммунный ответ. Формируется порочный круг, который способен привести к гибели нейрональных клеток и выраженному вторичному повреждению мозга.

ИГ оказывает существенное воздействие на нейровоспаление. Во-первых, ИГ снижает количество тканевых нейтрофилов, активированных микроглиальных клеток, уменьшает уровень медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов (IL-1-beta, TNF-alfa, IL-6), хемокинов и активных форм кислорода и азота [22, 39, 71, 77]. Однако наряду с провоспалительными цитокинами ИГ также подавляет уровни противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-beta) [70, 92]. Во-вторых, ИГ блокирует активированный воспалением основной фактор транскрипции – NF-κB [38, 106]. В-третьих, ИГ блокирует некоторые важные для процесса воспаления митоген-активированные протеинкиназы (МАРК) [16, 82]. Таким образом, ИГ является одним из наиболее эффективных методов борьбы с нейровоспалением.

Эндогенные нейропротективные процессы. В подостром периоде церебрального повреждения начинают формироваться репаративные патофизиологические каскады. Это, прежде всего, синтез нейротрофических факторов, среди которых наиболее изученными являются нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофический фактор глии (GDNF) и нейротрофин [9, 20, 81, 95]. Эти факторы обуславливают пластичность мозга, контролируют синаптические функции нейронов, обеспечивают выживание, морфологическую целостность и дифференцировку нейрональных клеток в условиях церебрального повреждения различного генеза. В экспериментальных исследованиях

ИГ повышала концентрацию всех вышеперечисленных нейротрофических факторов. Вместе с этим ИГ в эксперименте повышала уровень ряда антиапоптотических факторов [85, 109] и оптимизировала функционирование ферментативных систем, обуславливающих нормальное состояние метаболизма глюкозы, клеточной пролиферации, транскрипции и миграции [110].

Таким образом, подострый период церебрального повреждения мозга вследствие гипоксии и ишемии является чрезвычайно важным как с патофизиологической, так и с клинической точек зрения. Во-первых, именно в этот период у большинства нейрореанимационных пациентов начинается ИГ. Следовательно, такие важные патогенетические повреждающие каскады, как апоптоз, реперфузионное повреждение, дисфункция ГЭБ и нейровоспаление, характерные для этого периода, вероятно, будут блокированы ИГ. Возможно, именно блокадой этих каскадов и обусловлена доказанная клиническая эффективность ИГ у пациентов с остановкой сердца и новорожденных с ишемически-гипоксическим повреждением мозга. Во-вторых, в подострый период начинают формироваться репаративные патофизиологические каскады, на которые ИГ также оказывает благоприятное воздействие.

Хронический период церебрального повреждения

Хронический период церебрального повреждения вследствие гипоксии и ишемии длится в течение нескольких недель-месяцев с момента развития катастрофы [12]. Основные патофизиологические каскады этого периода направлены на репарацию. Это нейрогенез, глиогенез, ангиогенез и восстановление нейрональных связей. Однако некоторые механизмы при определенных условиях становятся повреждающими.

В результате гипоксического и ишемического повреждения мозга часть нейрональных клеток погибает, другие, выживая, теряют синаптические связи, которые, тем не менее начинают постепенно восстанавливаться в хроническом периоде [27]. Однако рассчитывать на полное восстановление утраченных связей не приходится. Еще труднее рассчитывать на нейрогенез, несмотря на то, что в эксперименте получены данные, свидетельствующие о возможности пролиферации нейрональных стволовых клеток в субвентрикулярных и гиппокампальных субгранулярных зонах [27]. Особенно проблематично наличие нейрогенеза в зрелом мозге [84]. Вместе с этим известно, что глиогенез возможен в любом возрасте, что является патофизиологическим обоснованием для формирования глиального рубца, как одного из возможных морфологических исходов острого церебрального повреждения [44]. Таким образом, возможность спонтанного восстановления утраченных нейронов и нейрональных связей строго ограничена, поэтому поиск направленных терапевтических воздействий является актуальной задачей интенсивной терапии. Изучение ИГ в качестве метода, влияющего на нейрогенез, глиогенез, ангиогенез и формирование новых нейрональных связей, является интересным и, возможно, перспективным.

В условиях эксперимента ИГ, воздействующая на незрелый поврежденный ишемией мозг, приводила к более активному созреванию стволовых нейрональных клеток стриатума и уменьшению апоптоза, запущенного острой ишемией [104]. Некоторые исследования не выявили какого-либо влияния на нейрогенез, возможно, по причине кратковременности воздействия ИГ – около 45 мин [56]. Таким образом, ИГ, вероятно, не оказывает влияния на нейрогенез, если не соблюдено терапевтическое окно ее начала (позже 6 час после начала церебрального повреждения) или если ее длительность неадекватно коротка.

Известно, что ИГ также влияет и на глиогенез. В эксперименте ИГ увеличивает количество предшественников олигодендроцитов, особенно в условиях развивающегося мозга [43]. Однако ИГ не способна предотвратить гибель олигодендроцитов, уже запущенную ишемией [8]. Несмотря на то, что значительный пул астроцитов повреждается в остром и подостром периодах гипоксии и ишемии, именно астроглиогенез считается ответственным за формирование глиального рубца, фактически прекращающего дальнейшее развитие аксонов и регенерацию [40,60,89]. Это иллюстрирует, что глиогенез при определенных условиях может быть пагубным. Влияние ИГ на астроглиогенез неизвестно. Ангиогенез является важным механизмом репарации поврежденного мозга. ИГ способствует развитию ангиогенеза и синтезу целого ряда факторов, стимулирующих ангиогенез (тромбоцитарный ростовой фактор, эндотелиальный ростовой фактор, стромальный ростовой фактор) [45, 54, 73, 103].

Таким образом, хронический период церебрального повреждения, главным образом, ориентирован на репаративные процессы. Влияние ИГ, проведенной в остром и подостром периодах, вероятно, имеет отсроченные эффекты и оказывает определенное влияние на нейрогенез, глиогенез и ангиогенез. Однако этот аспект требует дальнейшего изучения.

Заключение

Острая церебральная гипоксия и ишемия запускает большое число патофизиологических каскадов. Повреждающие механизмы, очевидно, преобладают над эндогенными репаративными патофизиологическими каскадами. Это является основанием для поиска эффективных терапевтических воздействий. Индуцированная гипотермия способна блокировать подавляющее большинство повреждающих механизмов, одновременно стимулируя репаративные процессы. Следовательно, для этого метода интенсивной терапии есть свое место в лечении самых разнообразных групп нейрореанимационных пациентов. Дальнейшие клинические исследования должны уточнить ответы на вопросы, связанные с методикой применения индуцированной гипотермии: кому проводить, когда начинать, до какого уровня охлаждать, как долго проводить, как быстро согреть?

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А.* Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта. Вестник интенсивной терапии. 1997; 1–2: 35.
2. *Пирадов М.А.* Нейрореаниматология инсульта. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2003; 12: 68–70.
3. *Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al.* Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 4th edition, 2002.
4. *Antonsson B., Montessuit S., Sanchez B., Martinou JC.* Bax is present as a high molecular weight oligomer/complex in the mitochondrial membrane of apoptotic cells. J Biol Chem. 2001; 276: 11615–11623.
5. *Aoki K., Uchihara T., Tsuchida K. et al.* Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. Acta Neuropathol. 2003; 106: 121–124.
6. *Ashkenazi A., Dixit V.M.* Death receptors: signaling and modulation. Science. 1998; 281: 1305–1308.
7. *Baumann E., Preston E., Slinn J., Stanimirovic D.* Postischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. Brain Res. 2009; 1269: 185–197.
8. *Bennet L., Roelfsema V., George S. et al.* The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. J Physiol. 2007; 578: 491–506.
9. *Boris-Moller F., Kamme F., Wieloch T.* The effect of hypothermia on the expression of neurotrophin mRNA in the hippocampus following transient cerebral ischemia in the rat. Brain Res Mol Brain Res. 1999; 63: 163–173.
10. *Bright R., Raval AP., Dembner JM. et al.* Protein kinase C delta mediates cerebral reperfusion injury in vivo. J Neurosci 2004; 24: 6880–6888.
11. *Busl K.M., Greer DM.* Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. NeuroRehabilitation. 2010; 26: 5–13.
12. *Ceulemans A., Zgavc T., Kooijman R. et al.* The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. J Neuroinflammation 2010; 7: 74.
13. *Charriaut-Marlangue C., Margail I., Represa A. et al.* Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an in situ DNA fragmentation analysis. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16: 186–194.
14. *Chan PH.* Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21: 2–14.
15. *Choi DW.* Excitotoxic cell death. J Neurobiol. 1992; 23: 1261–1276.
16. *Choi J.S., Park J., Suk K. et al.* Mild hypothermia attenuates intercellular adhesion molecule-1 induction via activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in a focal cerebral ischemia model. Stroke Res Treat. 2011; 201: 9.
17. *Clarke PG.* Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. Anat Embryol (Berl). 1990; 181: 195–213.
18. *Colbourne F., Grooms S.Y., Zukin R.S. et al.* Hypothermia rescues hippocampal CA1 neurons and attenuates down-regulation of the AMPA receptor GluR2 subunit after forebrain ischemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 2906–2910.
19. *Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al.* 1,026 Experimental treatments in acute stroke. Ann Neurol. 2006; 59: 467–477.
20. *D’Cruz B.J., Fertig K.C., Filano A.J. et al.* Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. J Cereb Blood Flow Metab. 2002; 22: 843–851.
21. *del Zoppo G.J., Milner R.* Integrin–matrix interactions in the cerebro-microvasculature. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 1966–1975.
22. *Deng H., Han H.S., Cheng D. et al.* Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. Stroke. 2003; 34: 2495–2501.
23. *Dietrich W.D., Busto R., Halley M., Valdes I.* The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. J Neuropathol Exp Neurol. 1990; 49: 486–497.
24. *Du C., Fang M., Li Y. et al.* Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. Cell. 2000; 102: 33–42.
25. *Duz B., Oztas E., Erginay T. et al.* The effect of moderate hypothermia in acute ischemic stroke on pericyte migration: an ultrastructural study. Cryobiology. 2007; 55: 279–284.
26. *Ferri K.F., Kroemer G.* Organelle-specific initiation of cell death pathways. Nat Cell Biol. 2001; 3: E255–63.
27. *Font M.A., Arboix A., Krupinski J.* Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. Curr Cardiol Rev. 2010; 6: 238–244.
28. *Gasche Y., Copin J.C., Sugawara T. et al.* Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood–brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21: 1393–1400.
29. *Ginsberg M.D., Sternau L.L., Globus M.Y. et al.* Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1992; 4: 189–225.
30. *Girouard H., Iadecola C.* Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke and Alzheimer disease. J Appl Physiol. 2006; 100: 328–335.
31. *Globus M.Y.-T., Busto R., Lin B. et al.* Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation. J Neurochem. 1995; 65: 1250–1256.
32. *Goldstein J.C., Munoz-Pinedo C., Ricci J.E. et al.* Cytochrome c is released in a single step during apoptosis. Cell Death Differ. 2005; 12: 453–462.
33. *Guo S., Lo E.H.* Dysfunctional cell–cell signaling in the neurovascular unit as a paradigm for central nervous system disease. Stroke. 2009; 40: S4–S7.
34. *Guo S., Kim W.J., Lok J. et al.* Neuroprotection via matrix-trophic coupling between cerebral endothelial cells and neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 7582–7587.
35. *Gurer G., Gursoy-Ozdemir Y., Erdemli E. et al.* Astrocytes are more resistant to focal cerebral ischemia than neurons and die by a delayed necrosis. Brain Pathol. 2009; 19: 630–641.
36. *Hamann G.F., Burggraf D., Martens H.K. et al.* Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia. Stroke. 2004; 35: 764–769.
37. *Hamel E.* Perivascular nerves and the regulation of the vascular tone. J Appl Physiol. 2006; 100: 1059–1064.
38. *Han H.S., Karabiyikoglu M., Kelly S. et al.* Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappa B translocation in experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2003; 23: 589–598.
39. *Han H.S., Qiao Y., Giffard R.G. et al.* Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. Neuroscience. 2002; 22: 3921–3928.
40. *Hawthorne A.L., Hu H., Kundu B. et al.* The unusual response of serotonergic neurons after CNS injury: lack of axonal dieback and enhanced sprouting within the inhibitory environment of the glial scar. J Neurosci. 2011; 31: 5605–5616.

41. Huh P.W., Belayev L., Zhao W. et al. Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intras ischemic and postischemic hypothermia in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 2000; 92: 91–99.
42. Iadecola C., Nedergaard M. Glia regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci.* 2007; 10: 1369–1376.
43. Imada S., Yamamoto M., Tanaka K. et al. Hypothermia-induced increase of oligodendrocytes precursor cells: Possible involvement of plasma-membrane voltage-dependent anion channel 1. *Neurosci Res.* 2010; 88: 3457–3466.
44. Jinno S. Decline in adult neurogenesis during aging follows a topographic pattern in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol.* 2011; 519: 451–466.
45. Kao C.H., Chio C.C., Lin M.T., Yeh C.H. Body cooling ameliorating spinal cord injury may be neurogenesis-, anti-inflammation- and angiogenesis-associated in rats. *J Trauma.* 2011; 70: 885–893.
46. Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., Freeman W.D. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *The Neurohospitalist.* 2014; 4: 153–163.
47. Kawanishi M., Kawai N., Nakamura T. et al. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008; 17: 187–195.
48. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke.* 2001; 32: 1349–1359.
49. Kischkel F.C., Hellbardt S., Behrmann I. et al. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J.* 1995; 14: 5579–5588.
50. Kitanaka C., Kuchino Y. Caspase-independent programmed cell death with necrotic morphology. *Cell Death Differ.* 1999; 6: 508–515.
51. Koehler R.C., Gebremedhin D., Harder D.R. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 307–317.
52. Kofke A.W. Incrementally Applied Multifaceted Therapeutic Bundles in Neuroprotection Clinical Trials...Time for Change. *Neurocrit Care.* 2010; 12: 438–444.
53. Kouchoukos N.T., Masetti P., Rokkas C.K. et al. Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 699–707; discussion 707–708.
54. Kuo J.R., Lo C.J., Chang C.P. et al. Brain cooling-stimulated angiogenesis and neurogenesis attenuated traumatic brain injury in rats. *J Trauma.* 2010; 69: 1467–1472.
55. Krammer P.H. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature.* 2000; 407: 789–795.
56. Lasarzik I., Winkelheide U., Thal S.C. et al. Mild hypothermia has no long-term impact on postischemic neurogenesis in rats. *Anesth Analg.* 2009; 109: 1632–1639.
57. Lee J.E., Yoon Y.J., Moosley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005; 103: 289–297.
58. Lee K.M., Jang J.H., Park J.S. et al. Effect of mild hypothermia on blood brain barrier disruption induced by oleic acid in rats. *Genes and Genomics.* 2009; 32: 89–98.
59. Lee S.M., Zhao H., Maier C.M., Steinberg G.K. The protective effect of early hypothermia on PTEN phosphorylation correlates with free radical inhibition in rat stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29: 1589–1600.
60. Li L., Harms K.M., Ventura P.B. et al. Focal cerebral ischemia induces a multilineage cytogenic response from adult subventricular zone that is predominantly gliogenic. *Glia.* 2010; 58: 1610–1619.
61. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell.* 1997; 91: 479–489.
62. Li Y., Sharov V.G., Jiang N. et al. Ultrastructural and light microscopic evidence of apoptosis after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol.* 1995; 146: 1045–1051.
63. Liu L., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007; 12: 816–825.
64. Liu L., Kim J.Y., Koike M.A. et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J Neurochem.* 2008; 106: 541–550.
65. Li Y., Chopp M., Jiang N. et al. Induction of DNA fragmentation after 10 to 120 minutes of focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1995; 26: 1252–7. Discussion 7–8.
66. Li Y., Powers C., Jiang N., Chopp M. Intact, injured, necrotic and apoptotic cells after focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurol Sci.* 1998; 156: 119–32.
67. MacLellan C.L., Davies L.M., Fingas M.S., Colbourne F. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 2006; 37: 1266–1270.
68. Makarova J.A., Maltseva D.V., Galatenko V.V. et al. Exercise immunology meets MiRNAs. *Exerc Immunol Rev.* 2014; 20: 135–164.
69. Manley G.T., Fujimura M., Ma T. et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med.* 2000; 6: 159–163.
70. Matsui T., Kakeda T. IL-10 production is reduced by hypothermia but augmented by hypothermia in rat microglia. *J Neurotrauma.* 2008; 25: 709–715.
71. Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K.D. et al. Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care.* 2010; 14: R21.
72. Nagel S., Su Y., Horstmann S. et al. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase. *Brain research.* 2008; 1188: 198–206.
73. Navarro-Sobrinho M., Rosell A., Hernandez-Guillamon M. et al. A large screening of angiogenesis biomarkers and their association with neurological outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2011; 216: 205–211.
74. Nicotera P., Leist M., Manzo L. Neuronal cell death: a demise with different shapes. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20: 46–51.
75. Oda Y., Gao G., Wei EP., Povlishock J.T. Combinational therapy using hypothermia and the immunophilin ligand FK506 to target altered pial arteriolar reactivity, axonal damage, and blood-brain barrier dysfunction after traumatic brain injury in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31: 1143–1154.
76. Panickar K.S., Norenberg M.D. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia.* 2005; 50: 287–98.
77. Perrone S., Szabo M., Bellieni C.V. et al. Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Neurol.* 2010; 43: 236–240.
78. Peter M.E., Krammer P.H. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ.* 2003; 10: 26–35.
79. Preston E., Webster J. A two-hour window for hypothermic modulation of early events that impact delayed opening of the rat blood-brain barrier after ischemia. *Acta Neuropathol.* 2004; 108: 406–412.
80. Raval A.P., Dave K.R., Prado R. et al. Protein kinase C delta cleavage initiates an aberrant signal transduction pathway after cardiac arrest and oxygen glucose deprivation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 730–741.
81. Schmidt K.M., Repine M.J., Hicks S.D. et al. Regional changes in

glial cell line-derived neurotrophic factor after cardiac arrest and hypothermia in rats. *Neurosci Lett*. 2004; 368: 135–139.

82. *Schmitt K.R., Diestel A., Lehnardt S. et al.* Hypothermia suppresses inflammation via ERK signaling pathway in stimulated microglial cells. *J Neuroimmunol*. 2007; 189: 7–16.

83. *Shimohata T., Zhao H., Steinberg G.K.* Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in rat cerebral ischemia model. *Stroke* 2007; 38: 375–380.

84. *Shuster A., Melamed E., Offen D.* Neurogenesis in the aged and neurodegenerative brain. *Apoptosis*. 2010; 15: 1415–1421.

85. *Slikker W., 3rd, Desai V.G., Duhart H. et al.* Hypothermia enhances bcl-2 expression and protects against oxidative stress-induced cell death in Chinese hamster ovary cells. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31: 405–411.

86. *Strasser A.* The role of BH3-only proteins in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 189–200.

87. *Stupack D.G., Cheresh D.A.* Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival. *J Cell Sci*. 2002; 115: 3729–3738.

88. *Syntichaki P., Tavernarakis N.* Death by necrosis. Uncontrollable catastrophe, or is there order behind the chaos? *EMBO Rep*. 2002; 3: 604–609.

89. *Trendelenburg G., Dirnagl U.* Neuroprotective role of astrocytes in cerebral ischemia: focus on ischemic pre-conditioning. *Glia*. 2005; 50: 307–320.

90. *Truettner J.S., Alonso O.F., Bramlett H.M. et al.* Therapeutic hypothermia alters microRNA responses to traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31: 1897–1907.

91. *Truettner J.S., Alonso O.F., Dalton Dietrich W.* Influence of therapeutic hypothermia on matrix metalloproteinase activity after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25: 1505–1516.

92. *Truettner J.S., Suzuki T., Dietrich W.D.* The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat. *Brain Res Mol*. 2005; 138: 124–134.

93. *Unal-Cevik I., Kilinc M., Can A. et al.* Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia. *Stroke*. 2004; 35: 2189–2194.

94. *Vemuganti R.* The MicroRNA and stroke: no need to be coded to be counted. *Transl Stroke Res*. 2010; 1: 158–160.

95. *Vosler P.S., Logue E.S., Repine M.J. et al.* Delayed hypothermia preferentially increases expression of brain-derived neurotrophic factor exon III in rat hippocampus after asphyxia cardiac arrest. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 135: 21–29.

96. *Wagner S., Nagel S., Kluge B. et al.* Topographically graded postischemic presence of metalloproteinases is inhibited by hypothermia. *Brain research*. 2003; 984: 63–75.

97. *Walker N.I., Harmon B.V., Gobe G.C., Kerr J.F.* Patterns of cell death. *Meth Achiev Exp Pathol*. 1988; 13: 18–54.

98. *Wang Q., Tang X.N., Yenari M.A.* The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol*. 2007; 184: 53–68.

99. *Ward N.L., Lamanna J.C.* The neurovascular unit and its growth factors: coordinated response in the vascular and nervous systems. *Neurol Res*. 2004; 26: 870–883.

100. *Webster C.M., Kelly S., Koike M.A. et al.* Inflammation and NFkappaB activation is decreased by hypothermia following global cerebral ischemia. *Neurobiol Dis*. 2009; 33: 301–312.

101. *Willis S.N., Adams J.M.* Life in the balance: how BH3-only proteins induce apoptosis. *Curr Opin Cell Biol*. 2005; 17: 617–625.

102. *Xiao F., Arnold T.C., Zhang S. et al.* Cerebral cortical aquaporin-4 expression in brain edema following cardiac arrest in rats. *Acad Emerg Med*. 2004; 11: 1001–1007.

103. *Xie Y.C., Li C.Y., Li T. et al.* Effect of mild hypothermia on angiogenesis in rats with focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2007; 422: 87–90.

104. *Xiong M., Cheng G.Q., Ma S.M. et al.* Post-ischemic hypothermia promotes generation of neural cells and reduces apoptosis by Bcl-2 in the striatum of neonatal rat brain. *Neurochem Int*. 2011; 58: 625–633.

105. *Yanamoto H., Nagata I., Nakahara I. et al.* Combination of intraischemic and postischemic hypothermia provides potent and persistent neuroprotection against temporary focal ischemia in rats. *Stroke*. 1999; 30: 2720–2726.

106. *Yenari M.A., Han H.S.* Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFkappaB). *Neurochem Int*. 2006; 49: 164–169.

107. *Yenari M., Wijman C., Steinberg G.* Effects of hypothermia on cerebral metabolism, blood flow and autoregulation. In: Mayer S., Sessler D., eds. *Hypothermia in Neurocritical Care*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2004: 141–178.

108. *Youle R.J., Strasser A.* The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9: 47–59.

109. *Zhang Z., Sobel R.A., Cheng D. et al.* Mild hypothermia increases Bcl-2 protein expression following global cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 95: 75–85.

110. *Zhao H., Shimohata T., Wang J.Q. et al.* Akt contributes to neuroprotection by hypothermia against cerebral ischemia in rats. *J Neurosci*. 2005; 25: 9794–9806.

Mechanisms of therapeutic hypothermia effect on brain damage in hypoxia and ischemia

К.А. Попугаев, А.А. Хуторенко

N.N. Burdenko Neurosurgical Research Institute, Lomonosov Moscow State University

Keywords: *hypothermia, hypoxia, ischemia, brain injury, neuroprotection.*

Ischemia and hypoxia are major factors of brain damage. Cerebral injury takes time to develop, with acute, subacute, and chronic phases specified. Reparative processes run simultaneously with damage cascades. Every phase of cerebral injury is characterized with specific pathophysiological cascades. Induced hypothermia has been implemented in neurocritical care for several decades, and its efficacy has been proved in patients after cardiac arrest and in newborns with perinatal hypoxic-ischemic encephalopa-

thy. However, in other neurocritical care settings the efficacy of has not been demonstrated yet. On the other hand, the results of experimental studies and discovered mechanisms of hypothermia effects on pathophysiological cascades of cerebral injury and repair give hope for the hypothermia to become a valuable option for the neurocritical care. In the presented review hypothermia effects on numerous pathophysiological cascades of cerebral injury due to hypoxia and ischemia are described.

Контактный адрес: Попугаев Константин Александрович – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко». 125047, Москва, ул 4-ая Тверская-Ямская, д. 16, ком. 1016, тел.: +7 (499) 250-90-40, e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com;

Хуторенко А.А. – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной биологии гена НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова