

А.Б. Салмина, А.И. Инжутова, А.В. Моргун, О.С. Окунева, Н.А. Малиновская, О.Л. Лопатина, М.М. Петрова, Т.Е. Таранушенко, А.А. Фурсов, Н.В. Кувачева

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

НАД⁺-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции

В обзоре представлены данные о молекулярных механизмах поддержания гомеостаза НАД⁺ в клетках головного мозга и о роли НАД⁺-конвертирующих ферментов в регуляции функциональной активности и жизнеспособности клеток нейрональной и глиальной природы, реализации нейрон-глиальных взаимодействий. Особое внимание уделено механизмам участия CD38 в контроле содержания НАД⁺ в клетках головного мозга в норме и при развитии патологии.

Ключевые слова: НАД⁺, CD38, нейроны, астроциты.
(Вестник РАМН. 2012; 10: 29–37).

Метаболизм НАД⁺ и НАД⁺-конвертирующих ферментов в клетках головного мозга

Нарушение функционирования или жизнеспособности клеток головного мозга при острой или хронической нейродегенерации связано с самыми разными патологическими событиями: митохондриальной дисфункцией; дефицитом энергетических субстратов; изменением активности и уровня экспрессии белков-компонентов клеточных сигнальных систем; нарушением электровозбудимости; окислительным стрессом; микроциркуляторными расстройствами; гиперпродукцией цитокинов; изменением секреции и рецепции нейротрансмиттеров; развитием апоптоза и некроза [1].

В числе факторов, определяющих характер и степень выраженности этих нарушений, находится метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺). Классическая точка зрения связывает внутриклеточный НАД⁺ с активностью ферментов, использующих его в качестве кофактора (например, в процессе гликолиза или окислитель-

ного фосфорилирования). В последние годы все большее внимание исследователей привлекает активность НАД⁺-конвертирующих ферментов, катализирующих образование из НАД⁺ соединений с высокой биологической активностью [2].

Внутриклеточная концентрация НАД⁺ представляет собой совокупность цитозольного, митохондриального и ядерного пула. Динамически меняющийся уровень внутриклеточного НАД⁺ отражает события, связанные с реализацией дифференцировочного или пролиферативного потенциала клетки, ее ответом на действие факторов внешней среды и регуляторных молекул. Соотношение концентраций НАД⁺/НАДН в электровозбудимых клетках контролирует их возбудимость, а также поддерживает эффективное метаболическое сопряжение между нейронами и астроцитами. В частности, этот показатель определяет влияние астроцитов на локальный кровоток и энергетический метаболизм нейронов [3].

Содержание НАД⁺ в клетках определяется активностью НАД⁺-синтезирующих ферментов, НАД⁺-

A.B. Salmina, A.I. Inzhutova, A.V. Morgun, O.S. Okuneva, N.A. Malinovskaya, O.L. Lopatina, M.M. Petrova, T.E. Taranushenko, A.A. Fursov, N.V. Kuvacheva

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Public Health and Social Development, Russian Federation

NAD⁺-converting Enzymes in Neuronal and Glial Cells: CD38 as a Novel Target for Neuroprotection

The review contains current data on molecular mechanisms which control NAD⁺ homeostasis in brain cells. It also deals with the role of NAD⁺-converting enzymes in regulation of functional activity, viability and intercellular communication of neuronal and glial cells. Special attention is paid to involvement of CD38 into regulation of NAD⁺ levels in brain cells in normal and pathological conditions.

Keywords: NAD⁺, CD38, neurons, astrocytes.

Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 10: (29–37).

During writing this review, the authors have been supporting by the grant of the Federal Program «Scientific and pedagogical specialists of innovative Russia» (N 8061, 2012–2013).

регенерирующих метаболических путей и НАД⁺-конвертирующих ферментов [4, 5]. Также значим для поддержания уровня НАД⁺ механизм захвата НАД⁺ из внеклеточного пространства в цитозоль [6].

НАД⁺-синтезирующие ферменты — это белки, обеспечивающие синтез НАД⁺ *de novo* из никотиновой кислоты, триптофана (например, индоламин-2, 3-диоксигеназа; триптофан-2, 3-диоксигеназа; моноклеотид аденилилтрансферазы), а также ферменты, регулирующие ресинтез НАД⁺ из молекул, образующихся в процессе его катаболизма — АДФ-рибозы и никотинамида, НАДН (НАДН-флавиндегидрогеназа, трансгидрогеназа, НАДН-оксидазы) [7].

К основным НАД⁺-конвертирующим ферментам относят:

- АДФ-рибозилтрансферазу, продуцирующую АДФ-рибозу, необходимую для посттрансляционной модификации большого количества клеточных белков;
- поли (АДФ-рибозил)-полимеразу, чья базальная активность в клетках мала, но существенно увеличивается при повреждении ДНК;
- НАД⁺-гликогидролазу/CD38, сочетающую в себе АДФ-рибозилциклазную и цАДФ-рибозилгидролазную активность.

Вклад моно (АДФ)-рибозилтрансфераз в регуляцию активности клеток нейрональной и глиальной природы практически не изучен. Роль поли (АДФ-рибозил)-полимеразы в ответе клетки на повреждение хорошо известна: этот фермент регулирует экспрессию генов в ответ на меняющуюся активность ключевых метаболических событий в клетках, функционирует в качестве сенсора повреждения ДНК и регулирует процессы репликации и репарации [8], причем его избыточная активность может спровоцировать истощение внутриклеточного НАД⁺ и гибель клетки. Сведения об изменении активности поли (АДФ-рибозил)-полимеразы в нейронах и астроцитах при ишемическом повреждении мозга или нейродегенерации, а также об эффективности ингибиторов фермента в качестве нейропротективных агентов приведены в ряде работ [9–11].

Менее изученной, но не менее интересной представляется роль НАД⁺-гликогидролазы/CD38 в поддержании гомеостаза НАД⁺ в клетках в норме и при развитии патологии. История открытия и изучения этой молекулы началась в 1980 г. (в клетках иммунной системы), после чего в 1994 г. она была впервые идентифицирована вне иммунной системы. Далее, в 1998 г., были получены первые мыши, нокаутные по гену *cd38*, а в 1999 г. была подтверждена роль CD38 как негативного прогностического маркера при хроническом лимфолейкозе. Еще через 6 лет, в 2005 г., была описана кристаллическая структура, а с 2007 г. ведется активное изучение CD38 в клетках нейрональной природы, в т.ч. во взаимосвязи с патогенезом повреждения мозга и регуляцией высших форм поведения [3, 12, 13].

CD38 — трансмембранный гликопротеин, компонент клеточных сигнальных систем, сопряженных в клетках нервной системы с рецепторами ряда нейротрансмиттеров [14]. Субстратами CD38 служат НАД⁺, цАДФР, НАДФ [15]. Известно 2 основных типа ферментативной активности CD38 — АДФ-рибозилциклазная и цАДФ-рибозилгидролазная, которые катализируют образование циклической АДФ-рибозы (цАДФР) из НАД⁺ и гидролиз цАДФР до АДФ-рибозы, соответственно. При низких значениях рН CD38 может катализировать синтез аденидинуклеотидфосфата никотиновой кислоты (НААДФ⁺). Благодаря своей олигомерной струк-

туре CD38 ведет себя как каталитически активный транспортер, ответственный за генерацию и вход цАДФР через клеточную мембрану.

Активация CD38 происходит при взаимодействии с субстратными (например, НАД⁺) и несубстратными (CD31) лигандами, а также с функционально сопряженными молекулами (β_2 -микроглобулином, гиалуроновой кислотой, CD16, CD73, CD26, PC1). В результате этих взаимодействий происходят конформационные изменения молекулы CD38, что ведет к лучшему связыванию фермента с субстратами или конкурентными ингибиторами [12]. Изучено 2 кинетических механизма функционирования CD38 в клетках млекопитающих. Первый — последовательный механизм, включающий обязательную циклизацию НАД⁺ в цАДФР, а затем гидролиз цАДФР до АДФ-рибозы (результатирующая активность этих многофункциональных ферментов складывается из последовательных АДФР-циклазной и цАДФР-гидролазной активности). Второй — т.н. разделяющий механизм, в основе которого предполагается, что единственный промежуточный продукт идет по путям внутри- или межмолекулярной трансформации [15].

Циклическая АДФР и НААДФ⁺ — мощные мобилизаторы Ca²⁺ из внутриклеточных депо в различных типах клеток [16]. Концентрация цАДФР в клетках головного мозга в покое составляет 100–200 нМ [17]. Помимо кальций-мобилизирующего эффекта цАДФР модулирует активность калиевых ионных каналов М-типа в клетках нейрональной природы [17]. В настоящее время установлено, что цАДФР вовлечена в различные кальций-зависимые процессы в нервной системе, такие как секреция нейротрансмиттеров, синаптическая передача, электровозбудимость, нейропластичность [18].

В клетках CD38 экспрессируется в основном на цитоплазматической мембране, причем каталитический центр ориентирован во внеклеточное пространство. Наряду с этим доказано существование и внутриклеточных фракций CD38 (например, цитозольной, ядерной, митохондриальной). В ряде случаев реализуются либо лиганд-индуцированная интернализация CD38, благодаря которой каталитически активная молекула попадает внутрь клетки, продолжая там функционировать, либо высвобождение CD38 во внеклеточное пространство в растворимой форме (sCD38).

В центральной нервной системе активность АДФ-рибозилциклазы обнаруживается уже в периоде эмбрионального развития млекопитающих [19, 20]. Астроциты экспрессируют фермент преимущественно на цитоплазматической мембране, а клетки нейрональной природы — в цитозоле. В динамике постнатального периода экспрессия CD38 изменяется в клетках коры головного мозга, что соответствует изменению уровня НАД⁺ и определяет чувствительностью клеток к апоптогенному действию гипоксии и ишемии [20].

Также доказана рецептор-опосредованная регуляция активности АДФ-рибозилциклазы в клетках центральной нервной системы [21, 22]. Кроме того, особенности регуляции активности АДФ-рибозилциклазы в электровозбудимых клетках позволили сделать предположение, что этот фермент может выполнять роль внутриклеточного редокс-сенсора [23] и НАД⁺-сенсора [24], реагирующего на биодоступность субстрата ферментативной реакции НАД⁺, осцилляции концентрации которого в цитозоле, митохондриях и ядре отражают функциональную активность и состояние реакций энергетического обмена в клетках.

В клетках различной природы экспрессия CD38 регулируется ретиноевой кислотой, трийодтиронином, эстрогенами, глутаматом, интерлейкинами, а продукция циклической АДФ-рибозы — гормонами, нейротрансмиттерами, монооксидом азота, цинком, НАДН [12]. Анализ данных литературы и собственных результатов дает право предполагать, что в пролиферирующих клетках экспрессия CD38 регулируется преимущественно дифференцировочными агентами (например, ретиноевая кислота стимулирует экспрессию фермента в гемопозитических клетках и нейронах), а в постмитотических клетках — агентами, регулирующими их функциональную активность (например, в центральной нервной системе — нейротрансмиттерами, нейростероидами), а также продуктами ферментативной активности НАД⁺-гликогидролаз (например, никотинамидом).

В целом клетки головного мозга располагают большим набором ферментов, обеспечивающих поддержание гомеостаза НАД⁺ в физиологических условиях. Так, эндогенная концентрация цАДФР значительно выше в мозге эмбрионов и новорожденных мышей, причем это содержание цАДФР не зависит от экспрессии CD38 как в зрелом мозге, так и в развивающемся, что позволило признать наличие отличной от CD38 АДФ-рибозилциклазы в мозге, регулирующей продукцию цАДФР и уровень внутриклеточного Ca²⁺ в синаптических терминалях [25].

CD38 и продукты его каталитической активности в регуляции НАД⁺-зависимых сигнальных путей в клетках головного мозга

В течение двух последних десятилетий метаболизм НАД⁺ в клетках головного мозга стал объектом пристального внимания ученых. За это время были накоплены экспериментальные доказательства роли адекватного внутриклеточного уровня НАД⁺ в реализации эффектов нейротрансмиттеров, механизмах формирования памяти, защите аксонов от дегенерации, осуществлении нейрон-глиальных межклеточных взаимодействий, секреции нейропептидов [3, 26]. Разнообразие молекул, активность которых определяется концентрацией внутриклеточного НАД⁺, свидетельствует о сложности взаимодействий между CD38 и другими сигнальными механизмами, расшифровка которых тем не менее важна для дальнейшего прогресса нейрофармакологии [27].

В 2006 г. Р. Aksoy впервые предположил и экспериментально доказал, что CD38 играет ключевую роль в регуляции уровня внутриклеточного НАД⁺, в т.ч. в головном мозге [28]. Позднее эта гипотеза нашла подтверждение в других работах [29], что может определять значение АДФ-рибозилциклазы/CD38 в качестве регулятора активности различных НАД⁺-зависимых или НАД⁺-конвертирующих ферментов.

Сиртуины (SIRT) — семейство НАД⁺-зависимых деацетилаз-гистонов и негистоновых субстратов (p53, FOXO, NF-κB, Ku70, α-тубулин, ДНК-полимеразы). Некоторые из сиртуинов обладают моно (АДФ)-рибозилтрансферазной активностью (например, в отношении митохондриальной глутаматдегидрогеназы) [30]. Подобно другим НАД⁺-зависимым ферментам, сиртуинам отводится важная роль внутриклеточных сенсоров уровня НАД⁺ и регуляторов метаболизма, в т.ч. в контексте контроля продолжительности жизни [2]. В литературе обсуждается роль сиртуинов в регуляции синаптической пластичности, процессов запоминания, физиологического старения головного мозга, формиро-

вания поведенческих реакций при изменении метаболизма, а также в патогенезе хореи Хантингтона и болезни Альцгеймера [31–33]. Предполагают, что экспрессируемый в ядерной мембране CD38 может регулировать биодоступность НАД⁺ для сиртуинов, тем самым влияя на их активность [34]. Эксперименты, выполненные на *cd38*-нокаутных мышах, показали, что у них нарушены метаболические циркадианные ритмы, а это сопровождается поведенческими расстройствами, что может быть связано с изменением активности SIRT1 (как важного регулятора биологических ритмов) в условиях увеличения внутриклеточного уровня НАД⁺, вызванного отсутствием НАД⁺-конвертирующей активности CD38 [35].

Поли (АДФ-рибозил)-полимераза является одним из самых мощных «потребителей» внутриклеточного НАД⁺ при повреждении клеток. В настоящее время доминирует точка зрения что этот фермент конкурирует с сиртуинами за пул внутриклеточного НАД⁺. Это подтверждается данными о снижении активности SIRT1 в клетках, подвергнутых действию прооксидантов, а также о снижении активности поли (АДФ-рибозил)-полимеразы в клетках с активным SIRT1 [2]. Какова роль CD38 в метаболическом сопряжении этих двух ферментов, пока не ясно. Однако анализ данных литературных источников дает право предполагать, что в физиологических условиях ведущая роль в контроле уровня НАД⁺ в клетках принадлежит CD38 и сиртуинам, тогда как в условиях окислительного стресса и повреждения ДНК пул внутриклеточного НАД⁺ контролируется преимущественно поли (АДФ-рибозил)-полимеразой. Экспериментальные доказательства вовлеченности поли (АДФ-рибозил)-полимеразы в процессы запоминания [36] подтверждают необходимость более глубокого изучения роли НАД⁺-конвертирующих ферментов в регуляции активности нейронов и клеток глии в нормальных условиях и при развитии патологии.

Мишенями действия продуктов каталитической активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 в клетках головного мозга являются рианодиновые рецепторы, TRPM-ионные каналы и пуринергические P2X7-рецепторы.

Рианодиновые рецепторы 2-го и 3-го типа используют цАДФР для мобилизации кальция из внутриклеточных депо при возбуждении клетки. Известно о существовании прямого и опосредованного воздействия цАДФР — через кальмодулин, FK506-связывающий белок 12.6 или путем стимуляции активности SER-ассоциированных Ca²⁺-АТФаз (SERCA) — на цитоплазматический домен рианодиновых рецепторов, что обеспечивает развитие механизма кальций-индуцированного высвобождения кальция (CICR) [16, 37]. Именно таким образом реализуются механизмы возбуждения нейронов при связывании лигандов с брадикининовыми, адренергическими, гистаминовыми, ацетилхолиновыми и глутаматными рецепторами. Интересно, что 3-й тип рианодиновых рецепторов экспрессируется в астроцитах, где их функциональная активность необходима для миграции клеток, инициируемой в процессе нейрогенеза [38], а также в олигодендроцитах [39]. Однако роль этого типа внутриклеточных регуляторов уровня кальция в клетках глиальной природы до сих пор практически не изучена.

TRPM-ионные каналы обладают высоким уровнем экспрессии в клетках иммунной системы и головного мозга, участвуют в регуляции входа Ca²⁺ в клетки, считаются сенсорами окислительного стресса, а их избыточная активность приводит к клеточной гибели [40]. Связывание АДФ-рибозы, цАДФР в присутствии кальция с TRPM2 обеспечивает поступление кальция в клетку [41]. Именно

поэтому катализируемое CD38 образование цАДФР и АДФР (которые в данном контексте действуют синергично и потенцируют эффект друг друга) может быть ключевым событием в регуляции активности TRPM2-каналов, и помимо обеспечения высвобождения кальция из внутриклеточных депо в цитозоль продукты каталитической активности CD38 способны активировать поступление кальция в клетку через TRPM-каналы цитоплазматической мембраны [42]. С учетом данных об участии TRPM2 в патогенезе ряда неврологических заболеваний [43], исследование функционального сопряжения CD38 и TRPM2 может дать новые представления о способах коррекции неврологической дисфункции.

P2X7-пуринергические рецепторы обеспечивают трансмембранный перенос ионов и НАД^+ , НАДН в разных типах клеток, в т.ч. в нейронах, астроцитах и клетках микроглии [44]. CD38 катализирует образование диаденозингомодинуклеотидов из цАДФР и аденина. Эти метаболиты (изомеры диаденозиндифосфата) обладают кальций-мобилизующей активностью, которую связывают с открытием P2X7-каналов [45]. Кроме того, известно, что P2X7-рецепторы являются мишенью для АДФ-рибозилирования [46]. С учетом существенной роли P2X7 в регуляции нейрон-астроглиальных взаимодействий и секреции нейротрансмиттеров [47] весьма вероятен вклад ферментативной активности CD38 в обеспечение метаболического сопряжения между нейронами и астроцитами.

CD38 в регуляции нейрон-астроглиальных взаимодействий при ишемическом повреждении головного мозга

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли нейрон-астроглиальных взаимодействий в патогенезе ишемического поражения головного мозга. НАД^+ -конвертирующие ферменты вовлечены в регуляцию большого числа функций нейронов и астроцитов: регуляцию ответа клеток на действие нейротрансмиттеров и генотоксических агентов, участие в развитии феномена эксайтотоксичности, регуляцию процессов нейрогенеза, формирования и элиминации синапсов. Особое место НАД^+ -контролируемые события занимают в организации нейрон-астроглиального метаболического сопряжения (контролирующего энергетический метаболизм в клетках) и глиоваскулярного контроля (определяющего увеличение кровотока в функционально активной зоне мозга за счет усиления локальной продукции лактата и НАДН) [48].

Особенности энергетического метаболизма нейронов и астроцитов определяют их чувствительность к повреждающему действию гипоксии/ишемии. Считается, что астроциты более устойчивы к гипоксическому повреждению клетки вследствие того, что в них доминирует синтез АТФ путем гликолиза, а нейроны функционируют в основном за счет окислительного фосфорилирования в митохондриях, будучи одновременно зависимыми от поступления в них лактата из астроцитов [49].

In vitro митохондрии, выделенные из ткани мозга, демонстрируют гетерогенность в их ответе на действие индукторов и блокаторов МРТ-мегаканалов (кальций-активируемые митохондриальные поры, обеспечивающие выход из митохондрий как ионов кальция, так и достаточно крупных структур с молекулярной массой до 1,5 кДа) [50]. Предполагают, что в зависимости от степени активации МРТ-мегаканалов нарушение

аэробной продукции АТФ либо лимитирует энергопотребляющие процессы в астроцитах (например, захват глутамата), либо приводит к тотальной метаболической катастрофе, ионному дисбалансу и клеточной гибели (что ассоциировано с гиперпродукцией свободных радикалов и нарушением гомеостаза кальция в митохондриях астроцитов). С учетом роли нейрон-астроцитарного транспорта лактата [51] открытие МРТ-мегаканалов приводит к доминированию реакций цикла Кребса над гликолитической продукцией АТФ. Вследствие этого редуцируется транспорт лактата в нейроны. Избыточная активность МРТ-мегаканалов способна стимулировать анаэробный гликолиз до такой степени, что это приводит к тяжелому метаболическому ацидозу и генерации большого количества свободных радикалов.

Несмотря на то, что повреждение астроцитов и олигодендроцитов наблюдается уже в начальном периоде ишемического повреждения мозга, особенности функционирования митохондрий нейронов и глиальных клеток способствуют большей устойчивости последних к повреждающему действию гипоксии: степень подавления активности дыхательной цепи в глиальных митохондриях значительно меньше, чем в митохондриях нейронального происхождения [49].

Примечательно, что в электровозбудимых клетках значительная часть суммарной клеточной активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 ассоциирована именно с митохондриями (наружная мембрана митохондрий), активность АДФ-рибозилциклазы в митохондриях редокс-регулируема и увеличивается при подавлении митохондриальной функции, а, следовательно, она может быть вовлечена в регуляцию функциональной активности митохондрий в физиологических и патологических условиях. По аналогии с другими электровозбудимыми клетками, мы предполагаем, что истощение внутриклеточного и внутримитохондриального пула НАД^+ , наблюдаемое при ишемии мозга и приводящее к торможению активности НАД^+ -зависимого фермента гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [5], может быть связано с увеличением активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 митохондрий в ответ на высвобождение НАД^+ через МРТ-мегаканалы из митохондрий. Таким образом, этот фермент может участвовать в патогенезе дисфункции митохондрий при ишемии головного мозга. Действительно, как было показано нами ранее [20], чувствительность клеток головного мозга к действию апоптогенных стимулов, в т.ч. ишемии, определяется изменением уровня экспрессии CD38.

Интересно, что продуцируемые АДФ-рибозилциклазой димеры АДФ-рибозы и 3-аденингомодинуклеотида обладают цитотоксической активностью, обусловленной прямым повреждающим действием на митохондрии, сопровождающимся падением митохондриального мембранного потенциала, открытием МРТ-мегаканалов и приводящим к митохондриальной дисфункции [52]. Вероятно, изменение соотношения между продуктами каталитической активности АДФ-рибозилциклазы может влиять на чувствительность клеток к действию повреждающих факторов.

Митохондриальная дисфункция при ишемическом поражении сопровождается снижением содержания НАД^+ в нервной клетке за счет активации синтеза поли (АДФ)-рибозы, необходимой для контроля репарации ДНК [4]. Снижение концентрации НАД^+ в клетке способно инициировать открытие NMDA-каналов, в результате чего эксайтотоксичный каскад усугубляется. Таким образом, запускается порочный механизм,

приводящий к деполяризации мембраны клетки вследствие высвобождения кальция из митохондрий и активации NMDA-каналов. Активация липаз и протеаз, в т.ч. тех, которые вовлечены в провоспалительный цитокиновый каскад, также индуцирует эксайтотоксическое повреждение ткани мозга после ишемии. Через 1–2 ч после повреждающего воздействия процесс становится необратимым и самоподдерживающимся на протяжении нескольких дней и недель, зависящим от региона, обширности поражения, свойств мозговой ткани, температуры, наличия трофических факторов, что и составляет основу развития острой нейродегенерации. Истощение пула внутриклеточного НАД^+ должно иметь разные последствия для функциональной активности нейронов и астроцитов, поскольку именно для последних характерно превалирование гликолитической продукции АТФ, и, следовательно, снижение концентрации НАД^+ вызывает в астроцитах резкое торможение реакций гликолиза. Таким образом, эти события способны нарушить нейрометаболическое сопряжение между нейронами и астроцитами за счет изменения интенсивности реакций гликолитической продукции лактата, а также в результате альтерации локального кровотока, которые регулируются соотношением цитозольного НАД^+ и НАДН [53].

Важным компонентом генеза феномена эксайтотоксичности является аккумуляция внутриклеточного кальция, приводящая к митохондриальной дисфункции в нейронах или нарушению метаболизма глутамата в астроцитах. Увеличение концентрации кальция в клетках обеспечивается несколькими механизмами, в числе которых активность кальциевых каналов, щелевых контактов, а также высвобождение кальция из внутриклеточных депо в цитоплазму.

В отличие от нейронов астроциты сопряжены друг с другом посредством щелевых контактов, формируемых коннексином 43 и коннексином 30. Эти каналы ответственны за распространение (пассивное перетекание) ионов кальция, калия, воды, АТФ, олигонуклеотидов, а также глутамата и вторичных посредников с кальций-мобилизирующей активностью (инозитол-3-фосфат, цАДФР) между клетками. Показано, что у животных, не экспрессирующих коннексин 43 в астроцитах, выраженность апоптоза и воспалительной реакции после перенесенной фокальной ишемии мозга значительно выше [54]. Проницаемость щелевых контактов может регулироваться разными механизмами: они могут закрыться моментально, но кратковременно; умеренно быстро на несколько часов; замедленно, но долгосрочно; иногда — и необратимо. Например, инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, октанол обеспечивают блокаду щелевых контактов, образованных коннексинами, что оказывает протективный эффект при повреждении головного мозга, вызванном перинатальной и ранней постнатальной гипоксией или ишемией [55].

Большой интерес вызывает функциональное сопряжение между CD38 и коннексином 43 (Cx43) в астроцитах. Cx43 образует щелевидные каналы, опосредующие равновесный транспорт НАД^+ из цитозоля к активному сайту CD38 [56]. Транслокация локально генерируемой цАДФР к внутриклеточным рианодиновым рецепторам, локализованным в эндоплазматическом ретикулуме, может осуществляться несколькими путями: самой молекулой CD38, путем эндоцитоза с включением участка мембраны с локализованным ферментом и нуклеозидными транспортерами. Таким способом клетки, экспрессирующие одновременно и Cx43, и CD38 (астроциты), специфическим образом «экипированы» для контроля

содержания НАД^+ в условиях ишемии и потому могут обеспечивать межклеточную транспортировку цАДФР и распространение т.н. кальциевой волны возбуждения или повреждения в пределах астроглиального синцития.

Экспериментально доказано, что функциональное разобщение CD38 и Cx43 в CD38⁺-клетках сопровождается снижением концентрации внутриклеточного кальция вследствие редуцированной межклеточной передачи НАД^+ . Таким образом, НАД^+ выполняет регуляторные функции после коннексин-опосредованного высвобождения из клеток, стимулируя активность CD38 и одновременно являясь субстратом этого фермента, продуцирующего цАДФР, действующую вне- и внутриклеточно. Показано, что фосфорилированная протеинкиназой С форма Cx43 не обладает НАД^+ -транспортирующей активностью. Это обеспечивает дополнительный (к описанному выше) механизм ауорегуляции активности астроцитов: повышение содержания цитоплазматического кальция приводит к активации кальций-зависимой протеинкиназы С и фосфорилированию коннексина 43, что трансформирует его в молекулу, не способную транспортировать НАД^+ . Этот механизм чрезвычайно важен, поскольку он позволяет избежать потери НАД^+ из клеток, истощения внутриклеточного НАД^+ вследствие чрезмерной активности CD38, гиперпродукции цАДФР, вызывающей повышение уровня кальция до токсической стадии [57]. Вопрос о том, насколько существенен такой механизм для поддержания большей устойчивости астроцитов (по сравнению с нейронами) к гипоксическому повреждению, остается открытым.

Совместное культивирование астроцитов и нейронов приводит к значительному повышению уровня экспрессии CD38 как на плазматической мембране, так и в цитозоле астроцитов, что связывают с действием на астроциты глутамата, высвобождающегося из активированных нейронов [58]. Аккумуляция кальция в цитоплазме астроцитов приводит к высвобождению из этих клеток глутамата, что может являться основой модуляции синаптической нейрональной трансмиссии. Кроме того, увеличение цитоплазматической концентрации кальция в астроцитах опосредует астроглиальную регуляцию локального микроциркуляторного ответа в пределах невроваскулярной единицы, что в свою очередь во многом определяется активностью гликолитических процессов и отношением концентраций НАД^+ и НАД в цитозоле астроцитов [59]. Вероятно, именно этот механизм представляет собой компонент патогенеза гемодинамических нарушений после перенесенного эпизода ишемии.

Кроме того, известно, что значительное снижение содержания внутриклеточного НАД^+ , обычно ассоциированное с гиперактивацией поли (АДФ-рибозил)-полимеразы при окислительном стрессе, как следствие выражается в индукции митохондриальной дисфункции и апоптоза в астроцитах [60]. Таким образом, активация НАД^+ -конвертирующих ферментов в астроцитах, в частности поли (АДФ-рибозил)-полимеразы и АДФ-рибозилциклазы/CD38, может быть важным лимитирующим фактором в регуляции электровозбудимости и выживаемости нейронов и астроцитов при ишемии.

В экспериментальных исследованиях на моделях ишемического повреждения головного мозга в перинатальном периоде и у взрослых животных мы установили, что основными клетками, экспрессирующими CD38 при ишемии в зрелом и развивающемся мозге, являются астроциты. Максимальное число CD38-экспрессирующих астроцитов можно наблюдать

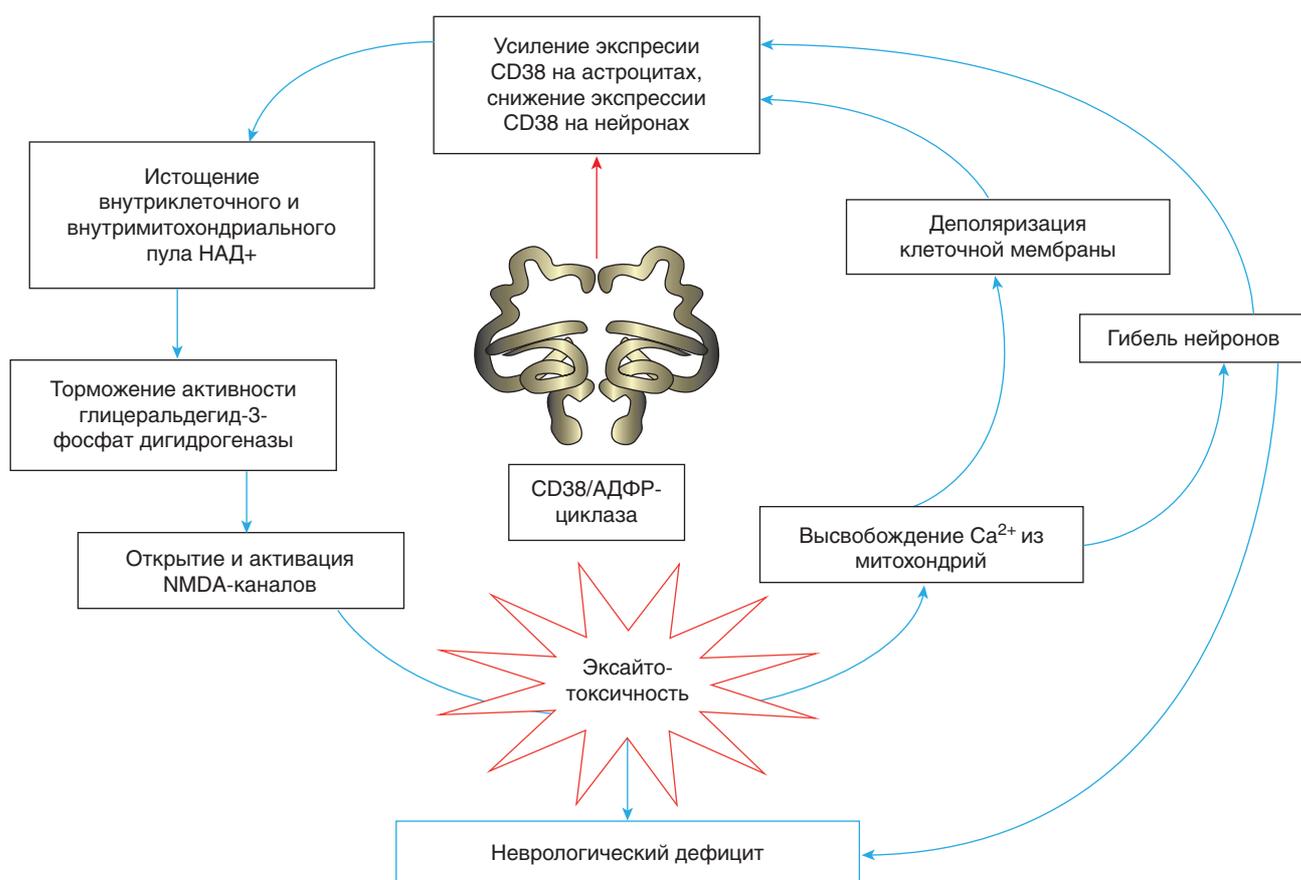


Рис. Участие CD38 в повреждении клеток при ишемии головного мозга.

в ранний постишемический период, что отражает выраженность реактивного астроглиоза. Увеличение числа клеток астроглиальной природы в головном мозге сопровождается повышением степени выраженности неврологической дисфункции у животных, что коррелирует с содержанием НАД^+ в ткани мозга. В развивающемся мозге активность CD38 находится под контролем глутаматных рецепторов I и III подтипа, NMDA-рецепторов. Истощение пула внутриклеточного НАД^+ имеет разные последствия для функциональной активности нейронов и астроцитов, поскольку именно последние характеризуются превалированием гликолитической продукции АТФ, а снижение концентрации НАД^+ вызывает в астроцитах драматическое торможение реакций гликолиза. Действительно, уменьшение внутриклеточной концентрации НАД^+ в нейронах приводит к нарушению электровозбудимости, мембран-цитоскелетных взаимодействий, развитию блеббинга плазматической мембраны и клеточной гибели. Астроциты, которые в условиях ишемии экспрессируют больше CD38, напротив, становятся более устойчивыми к действию повреждающих факторов. Эти события способны нарушить метаболическое сопряжение между нейронами и астроцитами за счет изменения интенсивности продукции лактата, регулируемого соотношением цитозольного НАД^+ и НАДН [20, 61–63].

Заключение

Итак, CD38 в клетках нейрональной и астроглиальной природы служит объектом регуляции физиоло-

гических и патофизиологических стимулов. Активность этого фермента сопряжена с активностью метаболических путей и механизмов сигнальной трансдукции, регулирующих функциональную активность клеток или механизмы развития запрограммированной клеточной гибели. Экспрессия CD38 отражает, насколько специфически или неспецифически процессы, приводящие к повреждению или активации клеток нейрональной и астроглиальной природы (рис.).

Вопрос регуляции экспрессии и функциональной активности CD38 в клетках микроглии остается малоизученным, однако данные о роли некоторых цитокинов в модуляции экспрессии данного фермента, а также о субклеточных механизмах влияния активности CD38 на процессы активации клеток микроглии [64] свидетельствуют о потенциальной роли этого НАД^+ -конвертирующего фермента в генезе специфической реакции микроглии на ишемическое повреждение нервной ткани и в развитии нейровоспаления.

С учетом роли НАД^+ -гликогидролазы/CD38 в регуляции ключевых параметров жизнедеятельности клеток мозга в норме и при патологии АДФ-рибозилциклазная и цАДФ-рибозилциклазная активность CD38 могут являться уникальными мишенями для фармакологической коррекции патологических состояний центральной нервной системы, важное звено патогенеза которых — нарушение гомеостаза НАД^+ и нейрометаболического сопряжения между клетками нейрональной и глиальной природы, а также дизрегуляция механизмов сигнальной трансдукции, ассоциированных с активностью CD38.

В последние годы, помимо ставших классическими представлений о роли дизрегуляции гомеостаза НАД^+

в клетках головного мозга при ишемии, появились также гипотезы о существенном вкладе таких механизмов в патогенез болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, травматического повреждения головного мозга, аутизма и шизофрении [3, 13, 65–67].

Разнообразие процессов, в регуляцию которых вовлечены ферменты, контролирующие содержание НАД⁺ в клетках головного мозга, делает их привлекательной мишенью для разработки новых нейротропных препаратов, эффективных в терапии ишемического повреждения головного мозга (модуляция актив-

ности поли (АДФ-рибозил)-полимеразы, активности CD38 и Cx43, P2X7, TRPM-каналов), а также в лечении нарушений развития нервной системы и нейродегенеративных заболеваний (модуляция активности НАД⁺-синтезирующих ферментов, экспрессии CD38, сиртуинов) [2, 68–70].

Работа выполнена при поддержке гранта в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение № 8061, 2012–2013).

REFERENCES

1. Doyle K.P, Simon R.P, Stenzel-Poore M.P. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 310–318.
2. Houtkooper R.H., Canto C., Wanders R.J., Auwerx J. The secret life of NAD⁺: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. *Endocrine Reviews*. 2010; 31 (2): 194–223.
3. Salmina A.B. Neuron-glia interactions as therapeutic target in neurodegeneration. *J. Alzheimer's Disease*. 2009; 16 (4): 485–502.
4. Virag, L., Szabo C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol. Rev*. 2002; 54: 375–430.
5. Soane L., Kahraman S., Kristian T., Fiskum G. Mechanisms of impaired mitochondrial energy metabolism in acute and chronic neurodegenerative disorders. *J. Neurosci. Res*. 2007; 85 (15): 3407–3415.
6. Billington R.A., Travelli C., Ercolano E., Galli U., Roman C.B., Grolla A.A., Canonico P.L., Condorelli F., Genazzani A.A. Characterization of NAD⁺ uptake in mammalian cells. *J. Biol. Chem*. 2008; 283 (10): 6367–6374.
7. Magni G., Amici A., Emanuelli M., Orsomando G., Raffaelli N., Ruggieri S. Enzymology of NAD⁺ homeostasis in man. *Cell. Mol. Life Sci*. 2004; 61: 19–34.
8. Kim M.Y., Zhang T., Kraus W.L. Poly(ADP-ribose)ylation by PARP1: «PAR-laying» NAD⁺ into a nuclear signal. *Genes & Development*. 2005; 19: 1951–1967.
9. Komjati K., Besson V.C., Szabo C. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors as potential therapeutic agents in stroke and neurotrauma. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005; 4 (2): 179–194.
10. Moroni F, Chiarugi A. Post-ischemic brain damage: targeting PARP-1 within the ischemic neurovascular units as a realistic avenue to stroke treatment. *FEBS J*. 2009; 276 (1): 36–45.
11. Min W, Wang Z.Q. Poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARP) and its therapeutic potential. *Front. Biosci*. 2009; 1 (14): 1619–1626.
12. Malavasi F, Deaglio S., Funaro A., Ferrero E., Horenstein A.L., Ortolan E., Vaisitti T., Aydin S. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol. Rev*. 2008; 88: 841–886.
13. Higashida H., Yokoyama S., Kikuchi M., Munesue T. CD38 and its role in oxytocin secretion and social behavior. *Hormones and Behavior*. 2012; 61: 351–358.
14. Higashida H., Salmina A.B., Olovyanikova R.Ya., Hashii M., Yokoyama S., Koizumi K., Jin D., Liu H.X., Lopatina O., Amina S., Islam M.S., Huang J.J., Noda M. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. *Neurochem. Int*. 2007; 51: 192–199.
15. Cakir-Kiefer C., Muller-Steffner H., Oppenheimer N., Schuber F. Kinetic competence of the cADP-ribose-CD38 complex as an intermediate in the CD38/NAD⁺ glycohydrolase-catalysed reactions: implication for CD38 signaling. *Biochem. J*. 2001; 358: 399–406.
16. Hashii M., Shuto S., Fukuoka M., Kudoh T., Matsuda A., Higashida H. Amplification of depolarization-induced and ryanodine-sensitive cytosolic Ca²⁺ elevation by synthetic carbocyclic analogs of cyclic ADP-ribose and their antagonistic effects in NG108-15 neuronal cells. *J. Neurochem*. 2005; 94 (2): 316–323.
17. Higashida H., Hashii M., Yokoyama S., Hoshi N., Chen X.L., Egorova A., Noda M., Zhang J.S. Cyclic ADP-ribose as a second messenger revisited from a new aspect of signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase. *Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 90: 283–296.
18. Higashida H., Hashii M., Yokoyama S., Hoshi N., Asai K., Kato T. Cyclic ADP-ribose as a potential second messenger for neuronal Ca²⁺ signaling. *J. Neurochemistry*. 2001; 76: 321–331.
19. Ceni C., Pochon N., Villaz M., Muller-Steffner H., Schuber F., Baratrie J., De Waard M., Ronjat M., Moutin M.J. The CD38-independent ADP-ribosyl cyclase from mouse brain synaptosomes: a comparative study of neonate and adult brain. *Biochem. J*. 2006; 395: 417–426.
20. Salmina A.B., Okuneva O.S., Malinovskaya N.A., Taranushenko T.E., Morgun A.V., Mantorova N.S., Mikhutkina S.V. NAD⁺-dependent mechanisms of disturbances of viability of brain cells during the acute period of hypoxic-ischemic perinatal injury. *J. Neurochem*. 2008; 2 (3): 215–221.
21. Higashida H., Zhang J.S., Mochida S., Chen X.L., Shin Y., Noda M., Hossain K.Z., Hoshi N., Hashii M., Shigemoto R., Nakanishi S., Fukuda Y., Yokoyama S. Subtype-specific coupling with ADP-ribosyl cyclase of metabotropic glutamate receptors in retina, cervical superior ganglion and NG108-15 cells. *J. Neurochem*. 2003; 85: 1148–1158.
22. Noda M., Yasuda S., Okada M., Higashida H., Shimada A., Iwata N., Ozaki N., Nishikawa K., Shirasawa S., Uchida M., Aoki S., Wada K. Recombinant human 5-HT_{5A} receptors stably expressed in C6 glioma cells couple to multiple signal transduction pathways. *J. Neurochem*. 2003; 84: 222–232.
23. Wilson H.L., Dipp M., Thomas J.T., Lad C., Galione A., Evans A.M. ADP-ribosyl cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase act as redox sensors. *J. Biol. Chem*. 2001; 276: 1180–1188.
24. Sun L.A., Adebajo O.A., Koval A., Anandatheerthavarada H.K., Iqbal J., Wu X.Y., Moonga B.S., Wu X.B., Biswas G., Bevis P.J., Kumegawa M., Epstein S., Huang C.L., Avadhani N.G., Abe E., Zaidi M. Novel mechanism for coupling cellular intermediary metabolism to cytosolic Ca²⁺ signaling via CD38/ADP-ribosyl cyclase a putative intracellular NAD⁺ sensor. *FASEB J*. 2002; 16: 302–314.
25. Ceni C., Muller-Steffner H., Lund F., Pochon N., Schweitzer A., De Waard M., Schuber F., Villaz M., Moutin M.J. Evidence for an intracellular ADP-ribosyl cyclase/NAD⁺-glycohydrolase in brain from CD38-deficient mice. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (42): 40670–40678.
26. Ma Y., Chen H., He X., Nie H., Hong Y., Sheng C., Wang Q., Xia W., Ying W. NAD⁺ metabolism and NAD(+)-dependent enzymes: promising therapeutic targets for neurological diseases. *Curr Drug Targets*. 2012; 13 (2): 222–229.
27. Salmina A.B., Olovyanikova R.Ya., M. Noda, and Higashida H. NAD⁺ metabolism and ADP-ribosyl cyclase as targets for central nervous system therapy. *Curr. Medicin. Chem*. 2006; 6: 193–210.
28. Aksoy P., White T., Thompson M. Regulation of intracellular levels of NAD⁺: a novel role for CD38. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2006; 10: 1016.
29. Chini E.N. CD38 as a regulator of cellular NAD⁺: a novel potential pharmacological target for metabolic conditions. *Curr. Pharm. Des*. 2009; 15 (1): 57–63.

30. Outeiro T.F., Marques O., Kazantsev A. Therapeutic role of sirtuins in neurodegenerative disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1782: 363–369.
31. Tang B.L., Chua C.E.L. SIRT1 and neuronal diseases. *Molecular Aspects of Medicine.* 2008; 29: 187–200.
32. Cohem D.E., Supinski A.M., Bonkowski M.S., Donmez G., Guarente L.P. Neuronal SIRT1 regulates endocrine and behavioral responses to calorie restriction. *Genes & Development.* 2009; 23: 2812–2817.
33. Michan S., Li Y., Chou M.-H., Parrella E., Ge H., Long J.M., Allard J.S., Lewis K., Miller M., Xu W., Mervis R.F., Chen J., Guerin K.I., Smith L.E., McBurney M.W., Sinclair D.A., Baudry M., de Cabo R., Longo V.D. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 2010; 30 (29): 9695–9707.
34. Aksoy P., Escande C, White T.A., Thompson M., Soares S., Benech J.C., Chini E.N. Regulation of SIRT 1 mediated NAD dependent deacetylation: a novel role for the multifunctional enzyme CD38. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 349: 353–359.
35. Sahar S., Nin V., Barbosa M.T., Chini E.N., Sassone-Corsi P. Altered behavioral and metabolic circadian rhythms in mice with disrupted NAD⁺ oscillation. *Aging.* 2011; 3 (8): 1–9.
36. Wang S.H., Liao X.M., Liu D., Hu J., Yin Y.Y., Wang J.Z., Zhu L.Q. NGF promotes long-term memory formation by activating poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Neuropharmacology.* 2012; 63 (6): 1085–1092.
37. Morikawa H., Khodakhah K., Williams J.T. Two intracellular pathways mediate metabotropic glutamate receptor-induced Ca²⁺ mobilization in dopamine neurons. *J. Neurosci.* 2003; 23 (1): 149–157.
38. Matyash M., Matyash V., Nolte C., Sorrentino V., Kettenmann H. Requirement of functional ryanodine receptor type 3 for astrocyte migration. *FASEB J.* 2002; 16 (1): 84–86.
39. Simpson P.B., Holtzclaw L.A., Langley D.B., Russell J.T. Characterization of ryanodine receptors in oligodendrocytes, type 2 astrocytes, and O-2A progenitors. *J. Neurosci. Res.* 1998; 52 (4): 468–482.
40. Chung K.K., Freestone P.S., Lipski J. Expression and functional properties of TRPM2 channels in dopaminergic neurons of the substantia nigra of the rat. *J. Neurophysiol.* 2011; 106 (6): 2865–2875.
41. Toth B., and Csanady L. Identification of direct and indirect effectors of the transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) cation channel. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (39): 30091–30102.
42. Massullo P., Sumoza-Toledo A., Bhagat H., Partida-Sanchez S. TRPM channels, calcium and redox sensors during innate immune responses. *Seminars in Cell & Developmental Biol.* 2006; 17: 654–666.
43. Naziroglu M. TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: where are we now? *Neurochem Res.* 2011; 36 (3): 355–366.
44. Lu H., Burns D., Garnier P., Wei G., Zhu K., Ying W. P2X7 receptors mediate NADH transport across the plasma membrane of astrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 362: 946–950.
45. Bruzzone S., Basile G., Chothi M.P., Nobbio L., Usai C., Jacchetti E., Schenone A., Guse A.H., Di Virgilio F., De Flora A., Zocchi E. Diadenosine homodinucleotide products of ADP-ribosyl cyclase behave as modulators of the purinergic receptor P2X7. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (27): 21165–21174.
46. Malavasi F., Deaglio S., Zaccarello G., Horenstein A.L., Chillemi A., Audrito V., Serra S., Gandione M., Zitella A., Tizzani A. The hidden life of NAD⁺-consuming ectoenzymes in the endocrine system. *J. Mol. Endocrinol.* 2010; 45: 183–191.
47. Fields R.D., Burnstock G. Purinergic signaling in neuron-glia interactions. *Nature Rev. Neurosci.* 2006; 7: 423–436
48. Wilhelm F., Hirrlinger J. Multifunctional roles of NAD⁺ and NADH in astrocytes. *Neurochem. Res.* 2012. DOI 10.1007/s11064-012-0760-y.
49. Bambrick L., Kristian T., Fiskum G. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. *Neurochemical Res.* 2004; 29 (3): 601–608.
50. Jacobson J., Duchon M.R. Mitochondrial oxidative stress and cell death in astrocytes - requirement for stored Ca²⁺ and sustained opening of the permeability transition pore. *J. Cell Sci.* 2002; 115: 1175–1188.
51. Sonnewald U., Qu H., Ascher M. Pharmacology and toxicology of astrocyte-neuron glutamate transport and cycling. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2002; 301: 1–6.
52. Bruzzone S., Dodoni G., Kaludercic N., Basile G., Millo E., De Flora A., Di Lisa F., Zocchi E. Mitochondrial dysfunction induced by a cytotoxic adenine dinucleotide produced by ADP-ribosyl cyclases from cADPR. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (7): 5045–5052.
53. Haydon P.G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol. Rev.* 2006; 86: 1009–1031.
54. Nakase T., Sohl G., Theis M., Willecke K., Naus C.C. Increased apoptosis and inflammation after focal brain ischemia in mice lacking connexin 43 in astrocytes. *Am. J. Pathol.* 2004; 164: 2067–2075.
55. De Pina-Benabou M.H., Szostak V., Kyrozis A., Rempé D., Uziel D., Urban-Maldonado M., Benabou S., Spray D.C., Federoff H.J., Stanton P.K., Rozental R. Blockade of gap junctions in vivo provides neuroprotection after perinatal global ischemia. *Stroke.* 2005; 36: 2232–2237.
56. De Flora A., Zocchi E., Guida L., Franco L., Bruzzone S. Autocrine and paracrine calcium signaling by the CD38/NAD⁺/cyclic ADP-ribose system. *Ann. N.-Y Acad. Sci.* 2006; 1028: 176–191.
57. Contreras J.E., Sanchez H.A., Eugenin E.A., Speidel D., Theis M., Willecke K., Bukauskas F.F., Bennett M.V., Saez J.C. Metabolic inhibition induces opening of unapposed connexin 43 gap junction hemichannels and reduces gap junctional communication in cortical astrocytes in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 10: 1073.
58. Bruzzone S., Verderio C., Schenk U., Fedele E., Zocchi E., Matteoli M., De Flora A. Glutamate-mediated overexpression of CD38 in astrocytes cultured with neurons. *J. Neurochem.* 2004; 89: 264.
59. Winship I.R., Plaa N., Murphy T.H. Rapid astrocyte calcium signals correlate with neuronal activity and onset of the hemodynamic response in vivo. *J. Neurosci.* 2007; 27: 6268–6272.
60. Alano C.C., Ying W., Swanson R.A. Poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires NAD⁺ depletion and mitochondrial permeability transition. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 18895–18902.
61. Salmina A.B., Fursov A.A., Mikhutkina S.V., Malinovskaya N.A., Morgun A.V., Zykova L.D., Musaeva O.F., Fursov M.A., Laletin D.I., Yudin G.V., Trufanova L.V., Shnaider N.A. Razvitie apoptoza i izmenenie aktivnosti ADF-riboziltsiklazy pri ishemicheskom povrezhdenii golovnogogo mozga. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2006; 4: 22–27.
62. Salmina A.B., Malinovskaya N.A., Okuneva O.S., Taranushenko T.E., Fursov A.A., Mikhutkina S.V., Morgun A.V., Prokopenko S.V., Zikova L.D. Perinatal hypoxic-ischemic central nervous system damage induces alterations in expression of Cx43, CD38 and activity of ADP-ribosyl cyclase in brain cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008; 146 (12): 641–645.
63. Salmina A.B., Okuneva O.S., Malinovskaya N.A., Zykova L.D., Fursov A.A., Morgun A.V., Mikhutkina S.V., Taranushenko T.E. Changes in expression and activity of CD38 in astroglial cells after impairment of the neuron-glia relationship in the brain induced by perinatal hypoxia-ischemia. *J. Neurochem.* 2009; 3 (3): 207–213.
64. Mayo L., Jacob-Hirsch J., Amariglio N., Rechavi G., Moutin M.J., Lund F.E., Stein R. Dual role of CD38 in microglial activation and activation-induced cell death. *J. Immunol.* 2008; 181: 92–103.
65. Williams A.C., Cartwright L.S., Ramsden D.B. Parkinson's disease: the first common neurological disease due to auto-intoxication. *Q. J. Med.* 2005; 98: 215–226.
66. Levy A., Bercovich-Kinori A., Alexandrovich A.G., Tsenter J., Trembovler V., Lund F.E., Shohami E., Stein R., Mayo L. CD38 facilitates recovery from traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2009; 26: 1521–1533.
67. Miller C.L. The evolution of schizophrenia: a model for selection by infection, with a focus on NAD. *Curr. Pharmacol. Des.* 2009; 15: 100–109.
68. Salmina A.B., Lopatina O., Ekimova M.V., Mikhutkina S.V., Higashida H. CD38/Cyclic ADP-ribose System: A new player for oxytocin secretion

- and regulation of social behaviour. *J. Neuroendocrinology*. 2010; 22 (5): 380–392.
69. Khan J.A., Forouhar F., Tao X., Tong L. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism as an attractive target for drug discovery. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2007; 11 (5): 695–705.
70. Ebstein R.P., Mankuta D., Yirmiya N., Malavasi F. Are retinoids potential therapeutic agents in disorders of social cognition including autism? *FEBS Lett*. 2011; 585 (11): 1529–1536.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 228-07-69

E-mail: allasalmina@mail.ru

Инжутова Алена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Моргун Андрей Васильевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 243-39-52

E-mail: a_morgun@mail.ru

Окунева Олеся Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 228-07-69

E-mail: olesyaokuneva@gmail.com

Малиновская Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 228-07-69

E-mail: konsuelo81@mail.ru

Лопатина Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 228-07-69

E-mail: ol.lopatina@gmail.com

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины, проректор по научной работе ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 228-07-69

E-mail: stk99@yandex.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 243-39-52

E-mail: tetar@rambler.ru

Фурсов Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 2283468

E-mail: fursov_alex@mail.ru

Кувачева Наталья Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1

Тел.: (391) 228-07-69

E-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com