НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА НАД⁺ В НЕЙРОНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

А. Б. Салмина, А. А. Фурсов, С. В. Михуткина, С. В. Шахмаева, Н. С. Манторова

ГОУ ВПО Красноярская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию;
КГУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск;
Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого, Красногорск

Impaired NAD⁺ Metabolism in Neuronal Dysfunction in Critical Conditions

A. V. Salmina, A. A. Fursov, S. V. Mikhutkina, S. V. Shakhmayeva, N. S. Mantorova

Krasnoyarsk State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development
Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk
A. A. Vishnevsky Central Clinical Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region

Анализируются современные представления о патогенезе развития нейрональной дисфункции при критических состояниях с позиции нарушений клеточного метаболизма НАД⁺, активности НАД⁺-утилизирующих ферментов, в том числе АДФ-рибозилциклазы/CD38, возможности создания новых нейропротективных стратегий. **Ключевые слова:** нейрональная дисфункция, АДФ-рибозилциклаза /CD38, НАД⁺, критическое состояние.

The present views of the pathogenesis of neuronal dysfunction in critical conditions are analyzed, by taking into account of impairments of cellular NAD⁺ metabolism, the activity of NAD⁺-converting enzymes, including ADP-ribosyl cyclase/CD38, the possibilities of developing new neuroprotective strategies. **Key words:** neuronal dysfunction, ADP-ribosyl cyclase/CD38, NAD⁺, critical condition.

Поражение центральной нервной системы при синдроме полиорганной недостаточности

Полиорганная недостаточность представляет наиболее тяжелое патологическое состояние, развивающееся практически при всех острых тяжелых заболеваниях и травмах. Недостаточность функций трех и более органов и систем пациента практически всегда ассоциирована с неблагоприятным исходом.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последнее время в лечении полиорганной недостаточности, множественные органные нарушения остаются основной причиной летальности и являются актуальной проблемой современной реаниматологии. Как ни парадоксально, прогресс в органозаместительных технологиях сделал проблему полиорганной недостаточности еще более заметной.

В само определение полиорганной недостаточности (ПОН) включены несостоятельность, недостаточность и дисфункция органов и систем. Это вызывает трудности в определении, когда пораженный орган или система имеют нарушенную, но еще удовлетворяющую запросам организма функцию, и когда его можно признать «несостоятельным». В настоящее время не предложено классификации ПОН. В то же время, в практической медицине действуют хорошо себя зарекомендовавшие классификации моноорганных (моносистемных) поражений. Большой практический интерес представляют две системы, специально разработанные для оценки состояния больных с сепсисом и ПОН: MODS (Канада) и SOFA (Бельгия). Наибольшее распространение получили системы интегральной оценки тяжести состояния больного с хирургической инфекцией: АРАСНЕ II (1985), АРАСНЕ III (1991) (США) и SAPS (Франция).

Сепсис, тяжелая травма, кровопотеря и массивные гемотрансфузии, шок, острая сердечная недостаточность могут явиться причиной ПОН. У пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения, послеоперационная острая сердечная недостаточность — основная причина развития ПОН. Кроме того, осложнения со стороны нервной системы развиваются и при гнойно-септических состояниях [1–3]. В целом, практически любое заболевание, достигшее определенной степени тяжести, может явиться причиной ПОН.

Состояние центральной нервной системы (ЦНС) может быть наиболее непредсказуемым в генезе ПОН. Поражения ЦНС, как проявление ПОН, осложняют вовлечение пациента в активный процесс лечения и могут влиять на социальную реабилитацию. Повреждения ЦНС в раннем послеоперационном периоде и у больных, находящихся в тяжелом состоянии, встречаются довольно часто. Они описаны как послеоперационные психозы, заторможенность различного уровня, от сонливости до комы и энцефалопатии, которые имеют смешанный характер [4]. В основе энцефалопатий лежат циркуляторная гипоксия, ишемия/реперфузия, нарастающий энергетический дефицит в клетках нейрональной и глиальной природы, нарушение электровозбудимости, а также проявления нейротоксического эффекта экзогенных и эндогенных молекул [5].

Высокая пластичность нервной системы позволяет, в определенной степени, компенсировать дисфункцию ЦНС за счет активизации резервных нейронных сетей, запуска процессов нейритогенеза и формирования новых синаптических связей, стимуляции нейрогенеза и оптимизации нейрон-глиальных взаимоотношений. Вместе с тем, эти компенсаторные и восстановительные механизмы часто оказываются недостаточными.

Изучение механизмов повреждения нейронов и глиальных клеток при поражении центральной нервной системы представляет собой актуальную проблему клинической пато-

физиологии, биохимии, молекулярной медицины. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных анализу развития клеточных и молекулярных механизмов нарушения жизнеспособности и функциональной активности нейронов, современная медицина все еще далека от создания высокоэффективных технологий коррекции дисфункции ЦНС, возникающей при ПОН. Вместе с тем, накапливаются данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о ключевой роли нарушения функционирования внутриклеточных сигнальных систем нейронов в развитии такого поражения [6–11].

Результатом развития указанных нарушений является необратимое повреждение клеток центральной нервной системы или нарушение их функциональной активности, клинически проявляющееся формированием сенсорной, моторной и когнитивной дисфункции, обусловленной, в значительной степени, нарушениями процессов синаптической пластичности, индукцией запрограммированной гибели нейронов и глиальных клеток, дисрегуляцией механизмов синтеза, секреции и рецепции нейротрансмиттеров [6, 9–11].

Клеточно-молекулярные механизмы повреждения ЦНС при критических состояниях

При развитии повреждения клеток ЦНС при действии цитотоксических факторов различной природы (ишемия, гипоксия, нейротоксические агенты), собственно нейротоксический каскад запускается увеличением концентрации свободного кальция в цитоплазме, что связано как со снижением мембранного потенциала и увеличением транслокации кальция внутрь клетки, так и с открытием рецептор-регулируемых кальциевых каналов, а также с выходом кальция из клеточных депо [12–17]. Буферная роль митохондрий, заключающаяся в захвате цитоплазматического кальция при значительном увеличении его концентрации, является причиной усиления генерации свободных радикалов и развития окислительного стресса [18]. Неконтролируемое нарастание внутриклеточной концентрации кальция приводит к активации ферментов дегенерации, и, как правило, ассоциировано с развитием митохондриальной дисфункции и запрограммированной (апоптоз) или патологической (некроз) клеточной гибели [19–21].

Важным механизмом развития нейровреждения и когнитивного дефицита является запрограммированная гибель клеток нейрональной и глиальной природы. При этом индукция апоптоза может достигаться не только в ишемическом периоде, но и в периоде реперфузии, в последнем случае, она ассоциирована с развитием окислительного стресса. Стресс-индуцированный апоптоз в результате действия прооксидантов характеризуется не только повреждением ядерного материала, но и, прежде всего, повреждением митохондрий, с повышением проницаемости митохондриальных мембран и высвобождением в цитоплазму «коктейля» проапоптотических белков [22].

Апоптоз клеток нейрональной природы характеризуется тем, что он инициируется, как правило, разрушением синаптических ансамблей, сопровождается нарушением ионного гомеостаза нейронов и дисрегуляторными событиями, связанными с изменением рецепции нейротрансмиттеров и нейрон-глиальных взаимодействий [23]. Развитие апоптоза в центральной и периферической нервной системе происходит как в нейронах, так и в клетках глии [24]. Молекулярные механизмы апоптоза, развивающегося в клетках нервной системы, принципиально не отличаются от таковых в клетках других типов.

Известно, что сущность процесса апоптоза заключается в активации специфического процесса внутриклеточного протеолиза, имеющего своим результатом разрушение ключевых ядерных и цитоплазматических белков [25–27]. Субстратами каспаз в нейронах, как, впрочем, и в других клетках, являются полиАДФ-рибозилтрансфераза, ДНК-зависимая протеинки-

наза, малые ядерные рибонуклеопротеиды, белки цитоскелета, протеинкиназы. Однако особенности функционирования различных каспаз в динамике нейронального апоптоза остаются практически не выясненными. Каспазы участвуют в повреждении нейронов, однако одновременно их активация сопровождается формированием адаптивных реакций, например, при прекодиционирующем действии гипоксии: блокирование процесса активации каспаз при развитии прекодиционирования нейронов устраняет эффект нейропротекции [20, 25].

С позиции митохондриального механизма индукции апоптоза особое значение приобретает понимание того, что одним из участков аккумуляции митохондрий в нейронах является синапс [24], и это, вероятно, определяет инициирующую роль синаптического повреждения в гибели нейронов. Большое количество сигнальных путей концентрируется в синапсе, что играет важную роль в регуляции синаптогенеза, быстрой синаптической передачи, длительной модуляции синаптической функции, синаптической дегенерации, клеточной гибели. Исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях, демонстрируют то, что программа апоптоза может запускаться локально в синаптических терминалях и дендритах.

Процессы повреждения затрагивают не только клетки нейрональной природы, но и, в не меньшей степени, глиальные клетки. Так, известно, что астроциты, как правило, определяются в ближайшем окружении синапсов, выполняя ряд важных функций, в частности, регулируют транспорт нейротрансмиттеров, ионов. А также влияют на митохондриальную функцию нейронов за счет опосредованной гликолитической активности астроцитов, регуляции астроцит-нейронального лактатного челночного механизма, кроме того астроциты секретируют биологически активные молекулы, действующие на эндотелициты, микроглию и нейроны [28, 29], в целом являясь детекторами и одновременно — регуляторами нейрональной активности [12, 30–32]. Микроглия, относящаяся к мононуклеарно-фагоцитарной линии клеток, мигрирующих в нервную систему в период эмбрионального развития, обеспечивает локальный ответ при действии повреждающих факторов, в том числе гипоксии, апоптогенных стимулов и т.п., за счет секреции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), а также участвует в метаболизме нейротрансмиттеров, поддержании гомеостаза внеклеточных ионов. Одновременно клетки микроглии обладают высокой цитотоксической активностью, в частности, способны продуцировать реактивные формы кислорода (т. н. «дыхательный взрыв», опосредуемый активностью НАДФН-оксидазы; а также продукцией оксида азота), активировать протеазы и осуществлять фагоцитоз. Микроглиальные клетки *in vitro* продуцируют большое количество глутамата, что позволяет предполагать их вовлеченность в реализацию «глутаматного удара» при ишемическом поражении [20].

Показано, что изменения функциональной активности или жизнеспособности нейронов при гипоксическом или токсическом поражении ЦНС ассоциированы с изменением нейрон-глиальных взаимодействий. В числе факторов, определяющих характер таких взаимодействий, а также чувствительность клеток к действию индукторов апоптоза является метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) [33]. НАД⁺ функционирует не только в качестве кофермента, но и субстрата для ряда НАД⁺-конвертирующих ферментов. Состояние пула внутриклеточного НАД⁺ влияет на метаболическую активность, репликацию и репарацию ДНК, устойчивость к окислительному стрессу, электровозбудимость нейронов [34], поэтому метаболизм НАД⁺ в клетках нейрональной или глиальной природы является объектом контроля и регуляции [35].

Дисрегуляция метаболизма НАД⁺ в клетках нейрональной и глиальной природы при поражении ЦНС

Уровень НАД⁺ в нейронах и глиальных клетках определяется активностью НАД⁺-синтезирующих ферментов,

НАД⁺-регенерирующих метаболических путей, а также НАД⁺-конвертирующих ферментов: 1) АДФ-рибозилтрансфераз, продуцирующих АДФ-рибозу, необходимую для посттрансляционной модификации интегринов, белков цитоскелета, нейроглиина, основного белка миелина, шаперонов, кальциевых АТФаз, ГТФ-связывающих белков и других молекул [36]; 2) поли(АДФ)-рибозилполимеразы, функционирующей в качестве сенсора повреждения ДНК и регулирующей активность гистонов, ферментов репарации ДНК, топоизомераз, некоторых транскрипционных факторов, ДНК-зависимых киназ, ламина В и других белков [37]; 3) АДФ-рибозилциклазы/НАД-гликогидролазы/CD38, представляющей собой компонент клеточных сигнальных систем, сопряженных с рецепторами ряда нейротрансмиттеров (брадикининовые, адренергические, пуринергические, гистаминовые, мускариновые ацетилхолиновые и другие), катализирующей образование циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и адениндинуклеотидфосфата никотиновой кислоты, выполняющих функцию мобилизаторов кальция из внутриклеточных депо, а также модуляторов активности калиевых ионных каналов М-типа [38].

В ЦНС активность АДФ-рибозилциклазы обнаруживается уже в периоде эмбрионального развития млекопитающих и прогрессивно увеличивается в постнатальном периоде. В большинстве нейронов превалирует внутриклеточная локализация фермента, тогда как в астроцитах регистрируется как внутриклеточная локализация, так и мембран-ассоциированная локализация [39, 40]. Известно, что одним из ключевых механизмов гипоксического или токсического повреждения нейронов является так называемый «глутаматный удар». Показано, что совместное культивирование астроцитов и нейронов приводит к значительному увеличению экспрессии астроцитарного CD38 как на плазматической мембране, так и внутриклеточно, ассоциированному с действием глутамата, высвобождающегося из активированных нейронов, на астроциты [41]. Рецептор-опосредованная регуляция активности АДФ-рибозилциклазы в клетках ЦНС доказана [42]. Кроме того, особенности регуляции активности АДФ-рибозилциклазы в электровозбудимых клетках позволили сделать предположение о том, что этот фермент может выполнять роль внутриклеточного редокс-сенсора [43] и сенсора НАД⁺ [44]. Значительная часть суммарной клеточной активности АДФ-рибозилциклазы ассоциирована с митохондриями (наружная мембрана митохондрий), активность АДФ-рибозилциклазы в митохондриях редокс-регулируема [45], увеличивается при подавлении митохондриальной функции [46] и, предположительно, может быть вовлечена в регуляцию функциональной активности митохондрий в физиологических и патологических условиях.

Новая гипотеза о функционировании АДФ-рибозилциклазы/CD38 в качестве основного регулятора внутриклеточного уровня НАД⁺ базируется на данных о том, что результатом каталитической активности фермента является продукция 1 молекулы цАДФ-рибозы на каждые 100 гидролизованных молекул НАД⁺, подавление активности CD38 приводит к 10-кратному увеличению внутриклеточного уровня НАД⁺, CD38-нокаутные животные демонстрируют практически полное отсутствие НАД⁺азной активности (однако в клетках головного мозга CD38-мышей продолжает сохраняться АДФ-рибозилциклазная активность) [47]. Истощение пула внутриклеточного НАД⁺ приводит к нарушению реакций энергетического обмена, т. к. НАД⁺ является кофактором различных ферментов, участвующих в процессах выработки энергии в клетках, что приводит к разным последствиям для функциональной активности нейронов и астроцитов. Снижение концентрации НАД⁺ вызывает в астроцитах торможение реакций гликолиза, так как именно эти клетки характеризуются превалированием гликолитической продукции АТФ [48]. Логично предположить, что 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, регулируемого соотношением цитозольного НАД⁺ и НАДН [49].

В клетках различной природы экспрессия CD38 регулируется ретиноевой кислотой, трийодтиронином, эстрогенами, глутаматом, интерлейкинами, а продукция циклической АДФ-рибозы — гормонами/нейротрансмиттерами, оксидом азота, цинком, НАДН. Ранее было показано, что в клетках нейрональной природы активность фермента регулируется за счет активации мускариновых ацетилхолиновых рецепторов [50]. Анализ литературных данных дает право предположить, что в пролиферирующих клетках экспрессия CD38 регулируется преимущественно дифференцировочными агентами (например, ретиноевая кислота стимулирует экспрессию фермента в гемопоэтических клетках), а в постмитотических клетках — агентами, регулирующими их функциональную активность специфическим образом (например, в центральной нервной системе — нейротрансмиттерами, нейростероидами), а также модуляторами активности НАД-гликогидролаз (например, никотинамидом).

Весьма привлекательной может быть гипотеза о модулирующем действии нейростероидов на экспрессию фермента, подобно тому, как происходит в клетках миоэпителия, где во время беременности эстрогены стимулируют активность и увеличивают экспрессию CD38, тогда как прогестерон в высоких концентрациях оказывает противоположный эффект [51]. Это тем более вероятно, с учетом данных о том, что уровень циркулирующих эстрогенов у самок положительно коррелирует со степенью нейропротекции при ишемии головного мозга, в том числе за счет подавления продукции αФНО [52], а эстрадиол оказывает нейропротективное действие у самцов при ишемическом инсульте, проявляет антиоксидантный эффект и уменьшает степень повреждения нейронов при ишемии [53].

Другой, не менее значимой группой модуляторов экспрессии CD38 являются цитокины, в частности, фактор некроза опухолей и интерферон [54]. В настоящее время в литературе отсутствуют данные о модулирующем действии этих цитокинов в отношении экспрессии фермента в клетках центральной нервной системы, однако ряд косвенных данных позволяют предположить наличие такого эффекта. В частности, известно, что интерферон-гамма регулирует микроглиально-астроцитарные взаимодействия за счет модуляции кальциевого обмена и высвобождения АТФ [55]. В различных регионах мозга экспрессируются рецепторы к интерферону-гамма (кора, таламус, гипоталамус, ноцицептивные зоны). Это позволяет предположить, что одним из механизмов реализации указанных эффектов гамма-интерферона может быть регуляция активности или экспрессии АДФ-рибозилциклазы.

Направленная модуляция активности НАД-конвертирующих ферментов является перспективной в разработке методов фармакотерапии при повреждении тканей, ассоциированном с критическими состояниями [56]. Так, нейропротекторное действие никотинамида ассоциируют с торможением активности поли(АДФ)-рибозилполимеразы, что предупреждает истощение внутриклеточного НАД и развитие гибели клеток [57]. Однако очевидно, что этот же препарат или его производные могут блокировать НАД⁺-конвертирующую активность других ферментов, в частности, АДФ-рибозилциклазы. Однако существуют данные о проявлении никотинамидом нейротоксического эффекта [58], что заставляет критически оценивать возможности применения этого препарата в высоких дозах, как это обычно используется в протоколах нейропротекции. Создание новых препаратов — ингибиторов АДФ-рибозилциклазы и аналогов циклической АДФ-рибозы — обуславливает возможность разработки новых подходов к нейропротекции [59].

Биомаркеры повреждения клеток нейрональной и глиальной природы

Диагностика нейрональной дисфункции как основного звена в патогенезе церебральной недостаточности при критических состояниях в настоящее время не проводится в широких масштабах по разным причинам. Для оценки повреждения ЦНС ис-

пользуется определение в периферической крови активности нейронспецифической енолазы (NSE), уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) или белка S-100. NSE — гликолитический нейроспецифический изофермент енолазы. Фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Относится к внутриклеточным ферментам, что позволяет использовать этот маркер для определения постишемических повреждений мозга. Однако активность NSE в ликворе и крови может повышаться и при некоторых других нейропатологических процессах (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние).

S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Семейство белков S-100 состоит из 17 тканеспецифических мономеров, два из которых образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100(BB), S-100(aB) находятся в глиальных клетках. Увеличение концентрации S-100(aB) и S-100(BB) в ликворе и плазме является маркером повреждения головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние ведет к значительному увеличению уровня S-100 в ликворе, однако следует отметить, что при этом концентрация белка в плазме остается низкой. Концентрация S-100 значительно повышается в плазме у пациентов, оперированных в

условиях искусственного кровообращения. Пик концентрации приходится на окончание экстракорпоральной циркуляции и затем уменьшается в неосложненных случаях. Замедление снижения концентрации S-100 у пациента в послеоперационном периоде говорит о наличии осложнений и повреждении клеток мозга. Мониторинг уровня S-100 и активности NSE в биологических жидкостях позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии, оптимизировать терапию. Определение уровня белка S-100 также можно использовать для прогноза неврологических осложнений у пациентов с остановкой сердца.

Однако, к сожалению, до сих пор не разработаны методы диагностики состояния клеток центральной нервной системы, базирующиеся на регистрации особенностей метаболизма NAD^+ в клетках нейрональной или глиальной природы. Вместе с тем, очевидно, что роль скоро именно такие нарушения ассоциированы с дисрегуляцией нейрон-глиальных взаимоотношений, развитием повреждения электровозбудимых клеток, в том числе необратимого характера, оценка гомеостаза NAD^+ в клетках ЦНС может стать объективным и высокоинформативным методом диагностики нейрональной дисфункции как компонента синдрома полиорганного нарушения.

Литература

1. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М., Медицина; 1999. 144—156.
2. Соринсон С. Н. Сепсис. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, терапия. Нижн. Новгород: НГМА; 2000.
3. Маркова Т. П., Чуевров Г. Н. Лихорадка как симптом. Рус. мед. журн. 2003; 11 (22): 1223.
4. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Амбатыева С. Г. и др. Роль цитокинов в развитии когнитивной дисфункции у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2004; 5 (9Ж): 174—181.
5. Гаин Ю. М., Леонович С. И., Завада Н. В. и др. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. Минск: ООО Юнипресс; 2001.
6. Cargill R. S., Thibault L. E. Acute alterations in $[\text{Ca}^{2+}]$ in NG108-15 cells subjected to high strain rate deformation and chemical hypoxia: an in vitro model for neural trauma. J. Neurotrauma 1996; 13: 395—407.
7. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M. A. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. Trends Neurosci. 1999; 22: 391—397.
8. Mattson M. P., Keller J. N., Begley J. G. Evidence for synaptic apoptosis. Exp. Neurol. 1998; 153 (1): 35—48.
9. Meloni B. P., Majda B. T., Knuckey N. W. et al. Evaluation of preconditioning treatments to protect near-pure cortical neuronal cultures from in vitro ischemia induced acute and delayed neuronal death. Brain Res. 2002; 928: 69—75.
10. Fox G. B., Fan L., Levasseur R. A., Faden A. I. Sustained sensory/motor and cognitive deficits with neuronal apoptosis following controlled cortical impact brain injury in the mouse. J. Neurotrauma 1998; 15: 599—614.
11. Hattori K. P., Hurn D., Crain B. J. Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice. Stroke 2000; 31: 1939—1944.
12. Flint J. The genetic basis of cognition. Brain 1999; 122: 2015—2031.
13. Bertheliev V., Tixier J. -M., Muller-Steffner H. et al. Human CD38 is an authentic NAD(P)^+ glycohydrolase. Biochem. J. 1998; 330: 1383—1390.
14. Ceni C., Muller-Steffner H., Lund F. et al. Evidence for an intracellular ADP-ribosyl cyclase/NAD glycohydrolase in brain from CD38-deficient mice. J. Biol. Chem. 2003; 278 (42): 40670—40678.
15. De Flora A., Franco L., Guida L. et al. Ectocellular CD38-catalyzed synthesis and intracellular Ca^{2+} — mobilizing activity of cyclic ADP-ribose. Cell Biochem. Biophys. 1998; 28 (1): 45—62.
16. Guida L., Bruzzone S., Sturla L. et al. Equilibrative and concentrative nucleoside transporters mediate influx of extracellular cyclic ADP-ribose into 3T3 murine fibroblasts. J. Biol. Chem. 2002; 277 (49): 47097—47105.
17. Hashii M., Munabe Y., Higashida H. cADP-ribose potentiates cytosolic Ca^{2+} elevation and Ca^{2+} entry via L-type voltage-activated Ca^{2+} channels in NG108-15 neuronal cells. Biochem. J. 2000; 345: 207—215.
18. Higashida H., Hashii M., Yokoyama S. et al. Cyclic ADP-ribose as a second messenger revisited from a new aspect of signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase. Pharmacol. Therapeutic. 2001; 90: 283—296.
19. Bergmann F., U. Keller B. Impact of mitochondria inhibition on excitability and cytosolic Ca^{2+} levels in brainstem motoneurons from mouse. J. Physiol. 2003; 555: 45—59.
20. 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 (18): 18895—18902.
21. Di Lisa F., Bernardi P. Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury. Mol. Cell. Biochem. 1998; 184: 379—391.
22. Weber E. J., Levy M., Sampson M. J. et al. The role of mitochondrial porins and the permeability transition pore in learning and synaptic plasticity. J. Biol. Chem. 2002; 277 (21): 18891—18897.
23. Lambert C., Landau A. M., Desbarats J. Fas-beyond death: a regenerative role for Fas in the nervous system. Apoptosis 2003; 8: 551—562.
24. Ly J. D., Grubb D. R., Lawen A. The mitochondrial membrane potential in apoptosis: an update. Apoptosis 2003; 8: 115—128.
25. Friedlander R. M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1365—1375.
26. Ran Z.-H., Rayet B., Rommelaere J. Parvovirus H_1 -induced cell death: influence of intracellular NAD consumption on the regulation of necrosis and apoptosis. Virus Res. 1999; 65: 161—174.
27. Aksoy P., White T., Thompson M. Regulation of intracellular levels of NAD: a novel role for CD38. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2006; doi (10): 1016.
28. Berger F., Lau C., Dahlmann M. Subcellular compartmentation and different catalytic properties of three human nicotinamide mononucleotide adenyltransferase isoforms. J. Biol. Chem. 2005; 280 (43): 36334—36341.
29. Jorcke D., Ziegler M., Herrero-Yraola A. et al. Enzymic, cysteine-specific ADP-ribosylation in bovine liver mitochondria. Biochem. J. 1998; 332: 189—193.
30. Virag L., Szabo C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. Pharmacol. Rev. 2002; 54 (3): 375—430.
31. Bruzzone S., Verderio C., Schenk U. et al. Glutamate-mediated overexpression of CD38 in astrocytes cultured with neurons. J. Neurochem. 2004; 89: 264.
32. Hatton G. L. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. Advan. Physiol. Edu. 2002; 26: 225—237.
33. Magistretti P. J. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. J. Exp. Biol. 2006; 209: 2304—2311.
34. Ceni C., Pochon N., Villaz M. et al. The CD38-independent ADP-ribosyl cyclase from mouse brain synaptosomes: a comparative study of neonate and adult brain. Biochem. J. 2006; 395: 417—426.
35. Mizuguchi M., Otsuka N., Sato M. et al. Neuronal localization of CD38 antigen in the human brain. Brain Res. 1995; 697: 235—240.
36. Zocchi E., Franco L., Guida L. et al. NAD^+ -dependent internalization of the transmembrane glycoprotein CD38 in human Namalwa B cells. FEBS Lett. 1996; 396: 327—332.
37. Zocchi E., Usai C., Guida L. et al. Ligand-induced internalization of CD38 results in intracellular Ca^{2+} mobilization: role of NAD^+ transport across cell membranes. FASEB J. 1999; 13: 273—283.
38. Tohgo A., Takasawa S., Noguchi N. et al. Essential cysteine residues for cyclic ADP-ribose synthesis and hydrolysis by CD38. J. Biol. Chem. 1994; 269: 28555—28557.

39. Higashida H., Robbins J., Egorova A. *et al.* Nicotinamide-adenine dinucleotide regulates muscarinic receptor-coupled K⁺ (M) channels in rodent NG108-15 cells. *J. Physiol.* 1995; 482 (2): 317–323.
40. Meyer D. A., Carta M., Partridge L. D. *et al.* Neurosteroids enhance spontaneous glutamate release in hippocampal neurons: possible role of metabotropic 1-like receptors. *J. Biol. Chem.* 10. 1074; jbc. M202592200.
41. Dogan S., Deshpande D. A., Kannan M. S. *et al.* Changes in CD38 expression and ADP-ribosyl cyclase activity in rat myometrium during pregnancy: influence of sex steroid hormones. *Biol. Reprod.* 2004; 71: 97–103.
42. Liao S. L., Chen W. Y., Chen C. J. Estrogen attenuates tumor necrosis factor- α expression to provide ischemic neuroprotection in female rats. *Neurosci. Lett.* 2002; 330: 159–162.
43. Kii N., Adachi N., Liu K. *et al.* Acute effects of 17 β -estradiol on oxidative stress in ischemic rat striatum. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2005; 17: 27–32.
44. Pawlikowska L., Cottrell S. E., Harms M. B. *et al.* Extracellular synthesis of cADP-ribose from nicotinamide-adenine dinucleotide by rat cortical astrocytes in culture. *J. Neurosci.* 1996; 16(17): 5372–5381.
45. Hotta T., Asai K., Fujita T. *et al.* Membrane-bound form of ADP-ribosyl cyclase in rat cortical astrocytes in culture. *J. Neurochem.* 2000; 74: 669–675.
46. Wall K., Klis M., Kornett A. *et al.* Inhibition of the intrinsic NAD⁺ glycohydrolase activity of CD38 by carbocyclic NAD analogues. *Biochem. J.* 1998; 335: 631–636.
47. Verderio C., Matteoli M. ATP mediates calcium signaling between astrocytes and microglial cells: modulation by IFN- γ . *J. Immunol.* 2001; 166: 6383–6391.
48. Wilson H. L., Dipp M., Thomas J. T. *et al.* ADP-ribosyl cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase act as redox sensors. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (14): 1180–1188.
49. Sun L. A., Adebajo O. A., Koval A. *et al.* 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.
50. Ziegler M., Jorcke D., Schweiger M. Identification of bovine liver mitochondrial NAD⁺-glycohydrolase as ADP-ribosyl cyclase. *Biochem. J.* 1997; 326: 401–405.
51. Mills J. C., Stone N. L., Pittman R. N. Extranuclear apoptosis: the role of the cytoplasm in the execution phase. *J. Cell. Biol.* 1999; 146 (4): 703–708.
52. Ying W., Garnier P., A. Swanson R. NAD⁺ as a metabolic link between DNA damage and cell death. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79: 216–223.
53. Vlassenko A. G., Rundle M. M., Raichle M. E. *et al.* Regulation of blood flow in activated human brain by cytosolic NADH/NAD⁺ ratio. *PNAS* 2006; 103: 1964–1969.
54. Yau J. L. W., Noble J., Hibberd C. *et al.* Chronic treatment with the antidepressant amitriptyline prevents impairments in water maze learning in aging rats. *J. neurosci.* 2002; 22 (4): 1436–1442.
55. Shuto S., Matsuda A. Chemistry of cyclic ADP-ribose and its analogs. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11 (7): 827–845.
56. Yang J., Adams J. D. Jr. Structure activity relationships for nicotinamide for the treatment of stroke. *Lett. Drug Design Discovery* 2004; 1: 58–65.
57. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145: 669–679.
58. Willets J. M. Neurotoxicity of nicotinamide derivatives: their role in the etiology of Parkinson's disease. *Biochem. Soc. Trans.* 1993; 3: 299S.
59. Salmina A. B., Olovyanikova R. Ya., Noda M., Higashida H. NAD⁺ metabolism and ADP-ribosyl cyclase as targets for central nervous system therapy. *Current Medicinal Chemistry* 2006; 6: 193–210.

Поступила 08. 06. 07