

УДК 57.042

**МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ
АДФ-РИБОЗИЛЦИКЛАЗЫ ПРИ ИШЕМИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Н.А. Малиновская, Г.А. Морозова, А.Б. Салмина,
М.М. Петрова, Ю.А. Панина, Н.В. Кувачева,
О.В. Фролова, Э.Д. Гасымлы, О.В. Баглаева

Красноярский государственный медицинский университет
имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
E-mail: konsuelo81@mail.ru, reg.kgmu@gmail.com

Второе место среди причин смертности и инвалидизации больных занимают острые нарушения мозгового кровообращения. Цель исследования – оценить влияние модуляторов активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 в нейронах и клетках нейроглиальной природы в физиологических условиях и при ишемии головного мозга. Объект исследования – ткань головного мозга крыс-самцов Wistar с моделью глобальной ишемии головного мозга путем двухсторонней перевязки общих сонных артерий. У животных осуществлен забор ткани из регионов головного мозга обоих полушарий, в гомогенатах ткани определена активность АДФ-рибозилциклазы/CD38 флуориметрическим методом до и после прилижения модуляторов. Получены данные, свидетельствующие о регулируемой P2X7 рецепторами клеток глии активности CD38/АДФ-рибозилциклазы при ишемии головного мозга.

Ключевые слова:

АДФ-рибозилциклаза, CD38, АТФ, оАТФ, НАД⁺, гамма-интерферон, ишемия головного мозга.

Введение

Актуальность проблемы поражения головного мозга обусловлена высокой частотой встречаемости ишемии головного мозга, ее затрудненной диагностикой, недостаточной эффективностью терапии, высоким уровнем смертности и значительным ограничением жизнедеятельности больных, ухудшением качества их жизни.

На современном этапе тормозится прогресс в способах эффективной диагностики и лечения поражений центральной нервной системы вследствие недостаточной изученности клеточно-молекулярных механизмов повреждения головного мозга. В частности, слабо изучены молекулярно-метаболические механизмы патогенеза ишемии головного мозга. В то же время, сравнительно недавно были высказаны предположения о новых механизмах, играющих критическую роль в активации и функционировании нейроглиальных клеток в ответ на различные стимулы, с участием НАД⁺-зависимых путей метаболизма (пуринаргические рецепторы, НАД⁺-метаболизирующие ферменты, протеинкиназы и др.). В настоящее время идентифицированы некоторые регуляторы экспрессии

Малиновская Наталия Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.
E-mail: reg.kgmu@gmail.com
Область научных интересов: молекулярная медицина, биохимия, клеточная биология, нейробиология, патологическая физиология, молекулярные механизмы межклеточной коммуникации.

Морозова Галина Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.
E-mail: galechka_inbox.ru

Область научных интересов: диабетология, диагностика разных форм нейропатий, неврология, нейрогенетика.

Салмина Алла Борисовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.
E-mail: allasalmina@mail.ru

Область научных интересов: молекулярные механизмы сигнальной трансдукции и межклеточной коммуникации, регуляция апоптоза при типовых патологических процессах, метаболизм НАД⁺ в норме и при патологии, молекулярная патология нервной системы, методы оптической биопсии.

Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: stk99@yandex.ru

Область научных интересов: психосоматические соотношения при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, язвенной болезни и подагре, когнитивные расстройства при соматических заболеваниях.

Кувачева Наталья Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com
Область научных интересов: молекулярная медицина, фармакология, нейробиология, клеточные технологии.

Фролова Ольга Васильевна, ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: frolova_olga86@mail.ru
Область научных интересов: патологическая физиология, патогенез нейродегенеративных процессов, оптическая биопсия.

НАД⁺-гликогидролазы/CD38 в клетках различной природы, синтезированы ингибиторы фермента и аналоги циклической АДФ-рибозы, тестируемые в настоящее время с целью направленной регуляции физиологических и патологических процессов [1, 2].

В числе факторов, определяющих чувствительность клеток к действию различных индукторов – метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) и состояние внутриклеточного гомеостаза кальция. НАД⁺ функционирует не только в качестве кофермента, но и субстрата для ряда НАД⁺-конвертирующих ферментов.

НАД⁺ используется во многих метаболических реакциях, поэтому его внутриклеточный уровень может значительно изменяться при различных физиологических и патологических условиях. Внутриклеточное содержание НАД⁺ 1 мМ, его содержание в крови – лишь 0,13 мкМ. Даже низкая концентрация (1 мкМ) во внеклеточном пространстве может оказать биологический эффект на клетки-мишени. Кроме того, необходим секундный контакт с НАД⁺ для появления очевидных эффектов [3, 4].

Уровень НАД⁺ в нейроглиальных клетках определяется активностью НАД⁺-синтезирующих ферментов, НАД⁺-регенерирующих метаболических путей и НАД⁺-конвертирующих ферментов: АДФ-рибозилтрансфераз, поли(АДФ)-рибозилполимеразы (ПАРП [5] и 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 образования циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и адениндинуклеотидфосфата никотиновой кислоты, выполняющих функцию кальциевых мобилизаторов и модуляторов активности калиевых ионных каналов М-типа [6, 7]. В настоящее время описана патогенетическая роль нарушения экспрессии или активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 в развитии ряда заболеваний, в частности, сахарного диабета, вирусных инфекций, гематологических онкологических заболеваний, цирроза печени, перитонита, ВИЧ-инфекции [8, 9]. Противоречивыми остаются данные об изменении активности фермента в электро-возбудимых тканях при ишемии и реперфузии [10, 11].

В клетках центральной нервной системы (нейроны и клетки нейроглии, главным образом астроциты) АДФ-рибозилциклаза экспрессируется в различных клеточных компартментах (ядро, цитозоль, митохондрии), а также на плазматической мембране [12, 13]. Ранее мы продемонстрировали характер изменения экспрессии фермента при перинатальном ишемически-гипоксическом поражении головного мозга, а также при унилатеральной окклюзии

общей сонной артерии [14–17].

Направленная модуляция активности НАД⁺-конвертирующих ферментов является перспективным направлением развития фармакотерапии при ишемическом повреждении тканей [5]. Вместе с тем, остаются неизученными вопросы, касающиеся возможности направленной

Панина Юлия Анатольевна, студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: elving-girl@list.ru

Область научных интересов: молекулярные механизмы патогенеза болезни Паркинсона и ишемии головного мозга.

Баглаева Ольга Владимировна, студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: olga_med555@mail.ru

Область научных интересов: НАД⁺-зависимые механизмы патогенеза болезни Паркинсона и ишемии головного мозга.

Гасымлы Эльтадж Джамил кызы, студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

E-mail: elya_qasimli@mail.ru

Область научных интересов: НАД⁺-зависимые механизмы патогенеза ишемии головного мозга и перитонита.

модуляции АДФ-рибозилциклазы/CD38 для достижения нейропротекторного и корректирующего действия при повреждении клеток центральной нервной системы.

Цель исследования на крысах Wistar – оценить влияние модуляторов активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 в клетках нейроглиальной природы в физиологических условиях и при ишемии головного мозга.

Методы исследования

Объектом исследования являлись аутбредные крысы-самцы Wistar с массой 180...200 г в количестве 50 шт. Эксперименты на животных проводились согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животные содержались в виварии НИИ молекулярной медицины и патофизиологии в хорошо вентилируемом, освещенном, отапливаемом помещении со своевременной уборкой, не более пяти крыс в одной клетке и имели свободный доступ к пище и водопроводной воде. Животные были разделены на 5 групп по 10 крыс: контрольная группа 1 (K1) – интактные крысы, контрольная группа 2 (K2) – крысы с проведением «ложной операции» (для выявления эффектов наркоза и операционного стресса) с забором материала через 24 часа с момента проведения «ложной операции», контрольная группа 3 (K3) – крысы с проведением «ложной операции» с забором материала через 48 часов с момента проведения «ложной операции», экспериментальная группа 1 (Э1) – моделирование ишемии головного мозга с забором материала через 24 часа с момента проведения операции, экспериментальная группа 2 (Э2) – моделирование ишемии головного мозга с забором материала через 48 часов с момента проведения операции.

Моделирование острой глобальной неполной ишемии головного мозга крыс [18] осуществлялось анестезированным животным (фторотан ингаляционно) путем экстравазальной билатеральной окклюзии (перевязки лигатурой) общих сонных артерий (ОСА) по методу Eklof и Siesjo 1972 [19] с последующей оценкой всех тестируемых параметров через 24 и 48 часов после моделирования ишемии.

О тяжести ишемического повреждения судили в баллах по степени неврологического дефицита, оцениваемого по шкале NSS. Смертность крыс в группах вычислялась в процентах от общего числа крыс в группе. Степень выраженности постишемической когнитивной дисфункции у крыс оценивалась с использованием стандартного теста «Водный лабиринт Морриса».

Критерием нормального состояния когнитивных функций у крыс при использовании теста «Водный лабиринт Морриса» было достижение скрытой под водой платформы за 15 и менее секунд при осуществлении четвертой попытки четвертого дня тренировки до моделирования ишемии головного мозга и четвертой попытки в день забора материала (24 или 48 часов с момента моделирования ишемии головного мозга) после моделирования ишемии головного мозга.

Животных декапитировали под фторотановым наркозом и на льду производили забор лобных долей обоих полушарий головного мозга. Гомогенат ткани получали путем механической гомогенизации материала.

Оценка ферментативной активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 осуществлялась флуориметрическим методом с использованием флуорогенного субстрата – никотинамидгуанин-

динуклеотида (НГД) согласно стандартному протоколу R.M. Graeff и др. В полученном гомогенате определялась концентрация белка микрометодом Лоури без осаждения белка по стандартному протоколу (MicroLowry test, Sigma, USA). Активность фермента оценивалась после инкубации 100 мкл гомогената ткани с реакционной смесью, содержащей 100 мкм НГД в 20 мМ трис-НСl (рН 7,4) в спектрофлуориметре CM2203 (Solar, Belarus) при длине волны возбуждения 300 нм и длине волны испускания 410 нм в режиме измерения кинетики флуоресценции в течение 15 минут при 37°C. Активность АДФ-рибозилциклазы вычислялась по формуле, включающей отношение разницы максимальной амплитуды флуоресценции и флуоресценции в 0 минуте к мг белка ткани в минуту с учетом разведения образца.

Модуляция АДФ-рибозилциклазной активности осуществлялась непосредственно перед флуориметрическим анализом лигандом P2X7 рецепторов аденозинтрифосфатом (АТФ, 1 мМ), селективным блокатором P2X7 рецепторов – окисленной формой АТФ (оАТФ, 100 мкМ), субстратом и лигандом CD38 никотинамидадениндинуклеотидом (НАД⁺, 1 мМ) и гамма-интерфероном (препарат «Ингарон», 1000 МЕ/1 мл гомогената).

Статистический анализ полученных результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программ Statplus 2006 Professional Сборка 3.9.0.0 и SPSS. Сравнение средних осуществляли с помощью непараметрического теста Манна–Уитни для независимых выборок и непараметрического теста Уилкоксона для зависимых выборок (сравнение значений до и после приложения модуляторов внутри каждой группы).

Все результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости: $p < 0,05$ – приемлемая граница статистической значимости; $p \leq 0,01$ – результат статистически значим; $p \leq 0,005$ и $p \leq 0,001$ – результат высоко значим.

Результаты и их обсуждение

Анализ неврологического статуса экспериментальных животных по стандартной шкале NSS, водному лабиринту Морриса и анализу смертности крыс (табл. 1–4) подтвердил эффективность используемой модели для достижения эффекта острой глобальной ишемии головного мозга и последующего развития моторной и когнитивной дисфункции в связи со статистически значимым нарастанием неврологического дефицита по шкале NSS в обеих экспериментальных группах в сравнении с исходными значениями неврологического статуса этих же групп до проведения оперативных вмешательств (табл. 1), в сравнении с группой интактных животных К1 (табл. 2) и с группами К2 (табл. 3) и К3 (табл. 4) в соответствующие временные сроки с момента проведения операций.

Подобные различия наблюдались и в отношении когнитивной дисфункции, однако не наблюдалось статистически значимого усугубления когнитивной дисфункции в группе Э2 в сравнении с группой К1. В группах К2 и К3 («ложная операция»), оцениваемых через 24 и 48 часов с момента проведения «ложной операции», не наблюдалось появления когнитивной дисфункции и смертности, в группе К2 наблюдался даже временный значимый эффект усиления показателей когнитивной функции в сравнении с исходными показателями в этой же группе до проведения операции. Также наблюдался отсроченный эффект статистически значимого усиления неврологического дефицита при проведении NSS теста в группе К3 через 48 часов с момента проведения «ложной операции» в сравнении с неврологическим состоянием этих же крыс до проведения операции, что может быть связано с влиянием операционного стресса или наркоза. Однако, в сравнении с группами Э1 и Э2, это влияние менее выражено. В сравнении же с группой интактных животных К1 значимых различий по указанным параметрам в группах К2 и К3 не наблюдалось. Таким образом, в работе достигнута модель острой глобальной ишемии головного мозга и последующего развития моторной и когнитивной дисфункции.

Таблица 1. Результаты сравнения оценки неврологического статуса крыс в группах до и после эксперимента

Группы животных	Смертность животных после моделирования ишемии, %	Шкала NSS, баллы		Когнитивная функция, сек	
		до операции	после операции	до операции	после операции
К1 (интактные крысы, n = 10)	–	1,20±0,5		13,40±3,8	
К2 («ложная операция», 24 ч, n = 10)	0 %	1,90±0,7	1,60±0,5	12,00±1,9	6,30±1,4*
К3 («ложная операция», 48 ч, n = 10)	0 %	1,10±0,6	1,90±0,1**	16,00±5,5	14,80±5,4
Э1 (ишемия, 24 ч, n = 10)	50 %	0,20±0,1	10,00±3,5***	16,70±4,9	40,50±19,5***
Э2 (ишемия, 48 ч, n = 10)	50 %	1,00±0,6	13,30±0,6***	9,60±2,6	24,70±17,8***

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) до и после операции, ** – уровень статистической значимости различий ($p < 0,005$) до и после операции, *** – уровень статистической значимости различий ($p < 0,001$) до и после операции

Таблица 2. Результаты сравнения оценки неврологического статуса крыс в группах К2, К3, Э1 и Э2 с группой К1

Группы животных	Шкала NSS, баллы		Когнитивная функция, сек	
	до операции	после операции	до операции	после операции
К1 (интактные крысы, n = 10)	1,20±0,5		13,40±3,8	
К2 («ложная операция», 24 ч, n = 10)	1,90±0,7	1,60±0,5	12,00±1,9	6,30±1,4
К3 («ложная операция», 48 ч, n = 10)	1,10±0,6	1,90±0,1	16,00±5,5	14,80±5,4
Э1 (ишемия, 24 ч, n = 10)	0,20±0,1	10,00±3,5*	16,70±4,9	40,50±19,5*
Э2 (ишемия, 48 ч, n = 10)	1,00±0,6	13,30±0,6***	9,60±2,6	24,70±17,8

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) в сравнении с интактными животными, ** – уровень статистической значимости различий ($p < 0,001$) в сравнении с интактными животными

Таблица 3. Результаты сравнения оценки неврологического статуса крыс в группах Э1 с группой К2

Группы животных	Шкала NSS, баллы		Когнитивная функция, сек	
	до операции	после операции	до операции	после операции
К2 («ложная операция», 24 ч, n = 10)	1,90±0,7	1,60±0,5	12,00±1,9	6,30±1,4
Э1 (ишемия, 24 ч, n = 10)	0,20±0,1	10,00±3,5***	16,70±4,9	40,50±19,5***

Примечание: *** – уровень статистической значимости различий ($p < 0,001$) между группами

Таблица 4. Результаты сравнения оценки неврологического статуса крыс в группах Э2 с группой К3

Группы животных	Шкала NSS, баллы		Когнитивная функция, сек	
	до операции	после операции	до операции	после операции
К3 («ложная операция», 48 ч, n=10)	1,10±0,6	1,90±0,1	16,00±5,5	14,80±5,4
Э2 (ишемия, 48 ч, n=10)	1,00±0,6	13,30±0,6***	9,60±2,6	24,70±17,8***

Примечание: *** – уровень статистической значимости различий ($p < 0,001$) между группами

Исследование изменения активности АДФР-циклазы при развитии глобальной ишемии головного мозга (табл. 5) выявило статистически значимое снижение активности этого фермента через 48 часов с момента развития ишемии головного мозга в группе Э2 в сравнении с группой К1. Эти данные согласуются с полученными нами ранее данными о динамическом харак-

тере изменения активности этого фермента при ишемии головного мозга у крыс с односторонней перевязкой общей сонной артерии [20]. Характер постепенного снижения активности CD38 при развитии ишемии головного мозга, скорее всего, связан со снижением содержания НАД⁺ вследствие гиперактивации поли(АДФ)-рибозилполимеразы в ишемизированных клетках.

Таблица 5. АДФР-циклазная активность CD38 нейронов и нейроглии

Группы животных	Активность АДФР-циклазы, ед/мин/мг белка
K1 (n = 10)	0,42±0,3
K2 (n = 10)	0,07±0,1
K3 (n = 10)	0,02±0,0
Э1 (n = 5)	0,04±0,0
Э2 (n = 5)	0,01±0,0*

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой K1

При приложении модуляторов (табл. 6) нуклеотидных рецепторов (АТФ и оАТФ), лиганда и субстрата CD38 (НАД⁺) и гамма-интерферона (γ -ИФ) к гомогенату ткани контрольных групп K1, K2, K3 и групп с ишемией Э1 и Э2 наблюдались следующие эффекты: статистически значимым было увеличение активности АДФР-циклазы только под действием селективного блокатора нуклеотидных рецепторов P2X7 подтипа. Указанный факт свидетельствует, вероятнее всего, о том, что активация АДФР-циклазы клеток нейроглии при ишемии головного мозга может быть связана как с блокадой нуклеотидных рецепторов P2X7 подтипа, так и с активацией нуклеотидных рецепторов других подтипов или других механизмов внутриклеточной сигнализации.

Таблица 6. АДФР-циклазная активность после приложении модуляторов (АТФ, оАТФ, НАД⁺, γ -интерферон)

Группы животных	Активность АДФР-циклазы, ед/мин/мг белка			
	+АТФ	+оАТФ	+НАД ⁺	+ γ -интерферон
K1 (n = 10)	0,08±0,1	0,05±0,0	0,23±0,2	0,03±0,0
K2 (n = 10)	0,03±0,0	0,03±0,0	0,06±0,0	0,03±0,0
K3 (n = 10)	0,05±0,0	0,01±0,0	0,16±0,1	0,11±0,1
Э1 (n = 5)	0,03±0,0	0,04±0,0	0,02±0,0	0,08±0,1
Э2 (n = 5)	0,01±0,0	0,03±0,0*	0,02±0,0	0,03±0,0

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) до и после приложения оАТФ в группе Э2

Известно, что P2X7 рецепторы экспрессируются на клетках глиальной или макрофагальной природы в головном мозге, таким образом, уменьшение активности АДФР-циклазы к 48 часу ишемии может быть, по крайней мере частично объяснено увеличением суммарной экспрессии и активности P2X7 в очагах воспаления, сопровождающего ишемическое повреждение ткани.

Заключение

На основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. При глобальной ишемии головного мозга наблюдается динамическое снижение активности CD38/АДФ-рибозилциклазы клеток головного мозга.
2. Выявлена взаимосвязь между активностью нуклеотидных рецепторов P2X7 подтипа и CD38/АДФ-рибозилциклазы в динамике ишемии головного мозга.

Исследование выполнено при поддержке гранта индивидуальных проектов молодых ученых КГАУ «ККФПН и НТД».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brough D. Ca^{2+} stores and Ca^{2+} entry differentially contribute to the release of IL-1 beta and IL-1 alpha from murine macrophages // *J. Immunol.* – 2003. – V. 170. – № 6. – P. 3029–3036.
2. Higashida H. Muscarinic receptor – mediated dual regulation of ADP-ribosyl cyclase in NG108–15 neuronal cell membranes // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 31272–31277.
3. Kawamura H. P2X7 Receptor-Dependent and -Independent T Cell Death Is Induced by Nicotinamide Adenine Dinucleotide // *J. Immunol.* – 2005. – V. 174. – P. 1971–1979.
4. Lee H.C. Cyclic ADP-ribose and its metabolic enzymes // *Biochimie.* – 1995. – V. 77. – № 5. – P. 345–355.
5. Virag L. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – V. 54. – № 3. – P. 375–430.
6. Bertheliev V. Human CD38 is an authentic NAD(P)⁺ glycohydrolase // *Biochem. J.* – 1998. – V. 330. – P. 1383–1390.
7. Nata K. Human gene encoding CD38 (ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase): organization, nucleotide sequence and alternative splicing // *Gene.* – 1997. – V. 186. – P. 285–292.
8. Higashida H. Cyclic ADP-ribose as a second messenger revisited from a new aspect of signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase // *Pharmacol. & Therapeutics.* – 2001. – V. 90. – P. 283–296.
9. Mamik M.K. HIV-1 and IL-1b regulate astrocytic CD38 through mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-B signaling mechanisms // *J. Neuroinflammation.* – 2011. – V. 8. – № 145. – P. 1–13.
10. Choe C-u. CD38 Exacerbates Focal Cytokine Production, Postischemic Inflammation and Brain Injury after Focal Cerebral Ischemia // *PLoS ONE.* – 2011. – V. 6. – № 5. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0019046> (дата обращения: 12.05.2012).
11. Sun L. A novel mechanism for coupling cellular intermediary metabolism to cytosolic Ca^{2+} signaling via CD38/ADP-ribosyl cyclase putative intracellular NAD⁺ sensor // *FASEB J.* – 2002. – V. 16. – P. 302–314.
12. Ceni C. Evidence for an intracellular ADP-ribosyl cyclase/NAD glycohydrolase in brain from CD38-deficient mice // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V. 278. – № 42. – P. 40670–40678.
13. Yamada M. Ultrastructural localization of CD38 immunoreactivity in rat brain // *Brain Res.* – 1997. – V. 756. – № 1–2. – P. 52–60.
14. Киричкова Г.А. Созэкспрессия CD38 и Pgr на клетках нейроваскулярной единицы при фокальной ишемии головного мозга крыс // Научные труды III съезда физиологов СНГ. – Ялта, 1–6 октября 2011. – Ялта: Медицина–Здоровье, 2011. – С. 46.
15. Салмина А.Б. Изменение экспрессии и активности CD38 в клетках астроглиальной природы при нарушениях нейрон-глиальных взаимодействий при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга // *Нейрохимия.* – 2009. – № 3 (Т. 26). – С. 237–244.
16. Салмина А.Б. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга вызывает нарушение глутаматергической сигнальной трансдукции, сопряженной с активностью АДФ-рибозилциклазы в нейронах // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 2010. – Т. 150. № 11. – С. 511–515.
17. Салмина А.Б. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение нервной системы вызывает изменение экспрессии коннексина43, CD38 и активности АДФ-рибозилциклазы в клетках головного мозга // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 2008. – Т. 146. – № 12. – С. 641–645.
18. Hossmann K.A. Experimental models for the investigation of brain ischemia // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – V. 39. – P. 106–120.
19. Traystman R.J. Animal models of focal and global cerebral ischemia // *ILAR J.* – 2003. – V. 44. – № 2. – P. 85–95.
20. Фурсов А.А. Профилактика постишемического неврологического дефицита путем модуляции экспрессии АДФ-рибозилциклазы в клетках головного мозга // *Общ. реаниматол.* – 2007. – Т. 3. – № 5–6. – С. 109–113.

Поступила 11.05.2012 г.