Научные обзоры

© МАЛИНОВСКАЯ Н. А., ПРОКОПЕНКО С. В., КОМЛЕВА Ю. К., ПАНИНА Ю. А., ПОЖИЛЕНКОВА Е. А.,
РЯБОКОНЬ Р. В., САЛМИНА А. Б.

УДК 616-092.19

МОЛЕКУЛЫ-МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ ГЛИИ ПРИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Н. А. Малиновская, С. В. Прокопенко, Ю. К. Комлева, Ю. А. Панина,

Е. А. Пожиленкова, Р. В. Рябоконь, А. Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биохимии с курсами

медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д. м. н., проф. А. Б. Салмина;

НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель — д. м. н., проф. А. Б. Салмина.

Резюме. В обзоре представлена информация о роли NAD^+ -конвертирующих ферментов (CD38, CD157), комплекса MAC-1 и C3 компонента комплемента в патогенезе острой и хронической нейродегенерации. Обсуждается роль указанных молекул как потенциальных молекул-маркеров и мишеней для диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенерация, CD38, CD157, MAC-1, C3 компонент комплемента, молекула-маркер, молекула-мишень.

MOLECULAR MARKERS OF GLIAL CELLS ACTIVATION IN NEUROINFLAMMATION: NEW OPPORTUNITIES FOR PHARMACOTHERAPY OF NEURODEGENERATION

N. A. Malinovskaya, S. V. Prokopenko, Yu. K. Komleva, Yu. A. Panina, E. A. Pozhilenkova, R. V. Ryabokon, A. B. Salmina

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The review provides information about the role of NAD^+ -converting enzymes (CD38, CD157) and the complex of MAC-1 and C3 complement component in the pathogenesis of acute and chronic neurodegeneration. The role of these molecules as potential molecular markers and targets for diagnosis and therapy of neurodegenerative diseases is discussed.

Keywords: neurodegeneration, CD38, CD157, MAC-1, C3 component of complement, molecular marker, target molecule.

Нейродегенерация — гибель нейронов, протекающая быстро (в течение нескольких часов или дней; острая нейродегенерация) или медленно (в течение месяцев и лет; хроническая нейродегенерация). К острой нейродегенерации относится повреждение головного мозга при остановке сердца, инсультах, травмах, после эпилептических припадков и при гипогликемии. Хроническая нейродегенерация происходит при некоторых неврологических и психиатрических заболеваниях: прионных инфекциях, болезнях Альцгеймера, Паркинсона и Пика, хорее Гентингтона, аутизме, шизофрении и других. Распространенность нейродегенеративных болезней с каждым годом увеличивается в связи с тенденцией к постарению населения — в мире наблюдается «пандемия» хронических заболеваний, в том числе нейродегенеративных: так, распространенность болезни Паркинсона в России варьирует от 22,57 до 139,9 человек на 100 тысяч населения; а глобальная распространенность деменции, по оценкам, достигает 24 миллионов, и, по прогнозам, удваивается каждые 20 лет [1, 30, 42].

Ключевыми механизмами патогенеза нейродегенерации являются прогрессирующая потеря функционирующих синапсов и нейронов, нейротоксичность (эксайтотоксичность

и цитотоксичность), длительная и сильная активация микроглии (микроглиоз, нейровоспаление) и астроцитов (реактивный астроглиоз, формирование рубцов), митохондриальная дисфункция, окислительный стресс с накоплением продуктов окисления липидов, белков и нуклеотидов, поломка множества сигнальных путей, неэффективная инициация механизмов восстановления повреждений мозга (нейрогенез, нейритогенез, синаптогенез), дисфункция нейрон-глиальных взаимодействий с нарушением работы астроцитарно-нейрональных сетей, изменение (чаще всего увеличение) проницаемости гематоэнцефалического барьера, конечным итогом которых является клеточная гибель [43, 45].

Согласно современным представлениям, в нервной системе как фагоциты могут функционировать перicytes, периваскулярные макрофаги и резидентные клетки микроглии. В физиологических условиях в головном мозге находятся «покоящаяся» («отдыхающая», резидентная, неактивная) микроглия, периваскулярные макрофаги и перicytes, а также небольшое количество «патрулирующих» макрофагов. Микроглия в период эмбрионального развития обеспечивает очистку от «мусора», осуществляя фагоцитоз поврежденных клеток, локальный ответ при действии повреждающих факторов

(к примеру, апоптогенных стимулов, гипоксии, цитокинов IL-1, TNF- α , IL-6 и др.), участвует в метаболизме нейротрансмиттеров, поддержании гомеостаза внеклеточных ионов [22].

В патологических условиях все эти виды клеток активируются, а микроглия и перициты, в отличие от макрофагов (последние совсем не могут пролиферировать в головном мозге и попадают из кровеносной системы), могут ограниченно пролиферировать. Происхождение микроглии до сих пор является одним из самых спорных вопросов в глияльных исследованиях. Подавляющее большинство нейробиологов считают, что они получены из моноцитов, и, в меньшей степени, из мезенхимальных клеток-предшественников. Альтернативная точка зрения — они происходят из нейроэпителия, как другие глияльные клетки мозга и нейроны. В условиях патологии микроглияльные клетки могут обладать выраженной цитотоксической активностью — способны генерировать активные формы кислорода и азота в ответ на действие стимулов за счет активации НАДФН-оксидазы (окислительный или дыхательный взрыв или стресс), участвуют в активации протеаз, в процессе фагоцитоза и, возможно, в реализации «глутаматного удара» [22].

Воспалительная реакция при нейродегенерации связана с миграцией в очаг повреждения в первую очередь микроглии — специализированных иммунных клеток центральной нервной системы, участвующих в гомеостазе внеклеточной среды нейронов, действуя как «очиститель» от поврежденных и погибших клеток в случае инфекции, воспаления, травмы или ишемии. Микроглия также играет немаловажную роль в эмбриональном развитии и созревании головного мозга после рождения, выполняя функцию запрограммированного уничтожения нервных клеток. Была показана роль активированной микроглии и периваскулярных макрофагов в повреждении гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера, их роль и перицитов в патогенезе повреждения тканей при гипоксии, гипертензии, диабетической ретинопатии, травмах мозга, рассеянном склерозе, опухолях ЦНС, болезни Паркинсона. В первые 2 часа после травмы микроглия (становится «амебодной», способной к фагоцитозу), перициты и периваскулярные макрофаги активируются и начинают мигрировать из своего первоначального местонахождения. Параллельно с этим происходит активация и миграция моноцитов/макрофагов и лимфоцитов крови к очагу повреждения через дефекты клеточных мембран эндотелия в составе гематоэнцефалического барьера, в ответ на выработку хемоаттрактантов, генерируемых астроцитами, нейронами и микроглией [22, 56].

«Покоящаяся» микроглия очень чувствительна к нарушению микроокружения клеток головного мозга и быстро реагирует на повреждение клеток или на попадание инфекционного агента. При этом клетки микроглии не только изменяют свое функционирование, но и претерпевают значительные морфологические изменения: «покоящаяся» (неактивная) микроглия неповрежденного мозга имеет разветвленную морфологию с низкой экспрессией некоторых мембранных рецепторов (таких, как MAC-1, CD14, CD45); активация микроглии на ранних этапах повреждения приводит к усилению экспрессии мембранных молекул (главным образом рецепторов и молекул межклеточной адгезии: MAC-1, CD1, ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 и др.) без значительных изменений ее внешнего вида; дальнейшее развитие повреждений приводит к реорганизации цитоскелета микроглияльных клеток, увеличению их тела, в результате чего микроглияльные клетки по морфологии становятся похожими на макрофаги.

Далее микроглия может некоторое время поддерживаться в активированном состоянии, на ее поверхности усиливается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости 2 класса и провоспалительных гликопротеинов (CD40, CD80, CD86), которые «привлекают» в очаг повреждения иммунокомпетентные клетки извне. При исчезновении активирующего стимула микроглияльная клетка может либо погибнуть, выполнив свои функции, либо, «потеряв» маркеры активации, может вернуться в исходное, неактивное состояние. При длительном же сохранении патологического стимула, что наблюдается чаще всего при хронической нейродегенерации, фагоцитирующие микроглияльные клетки могут длительное время функционировать в активном состоянии, образовывать кластеры вокруг нейронов, вызывая их повреждение и последующую гибель. Формируется «порочный круг»: поврежденные и гибнущие нейроны выпускают хемоаттрактанты, вызывающие приток в очаг повреждения активированной микроглии, которая вызывает еще большее их повреждение и гибель. Такое состояние называется реактивным микроглиозом (пролиферация, «рекрутинг» и активация микроглияльных клеток), которое наблюдается при болезни Паркинсона и множестве других нейродегенеративных состояниях. Первоначально активация микроглии может действовать как нейропротективный механизм путем утилизации погибших клеток и продуктов их распада, удаления избытка нейротоксинов, стимуляции процессов репарации. Усиленная и длительная активация микроглии приводит к цитотоксическим эффектам, ускоряя повреждение нейронов [26, 56].

Наиболее активно изучаемыми в настоящее время механизмами, играющими роль в патогенезе нейровоспаления и нейродегенерации при активации фагоцитирующих клеток головного мозга, являются ферменты, участвующие в синтезе эйкозаноидов (циклооксигеназы, липоксигеназы, пероксидазы), генерации активных форм кислорода и азота (NO-синтазы, НАД(Ф)Н-оксидазы и др.) или в расщеплении межклеточного матрикса (матриксные металлопротеиназы), компоненты инфламماسом (Toll-подобные рецепторы, нуклеотидные рецепторы P2X, подтипа Panx, NLRP), белки межклеточных контактов (коннексины, паннексины), цитокины (интерлейкины 1 α и 1 β , фактор некроза опухоли α , гамма-интерферон, хемоаттрактантный белок-1/MCP-1, макрофагальный воспалительный белок-2/MIP-2 и др.), эйкозаноиды (простагландины/PGs), компоненты и рецепторы к компонентам комплемента (C3 компонент, Mac-1 и др.), факторы иммунитета (главный комплекс гистосовместимости), ферменты метаболизма НАД⁺ (CD38, CD157, поли-АДФ-рибозилполимеразы, моно-АДФ-рибозилтрансферазы), кальций-мобилизующие посредники (циклическая АДФ-рибоза, инозитол-1,4,5-трифосфат и др.) и другие [2, 6, 14, 27, 32, 35, 48, 49, 54].

Mac-1 (рецептор комплемента 3 типа - CR3, макрофагальный антигенный комплекс CD11b/CD18, интегрин α M β 2) — мембранный белок, молекула межклеточной адгезии и образ-распознающий рецептор, лейкоцит-специфический интегрин из β 2 семейства, состоящий из двух цепей — альфа(CD11b) и бета (CD18). Mac-1 — рецептор адгезии лейкоцитов, участвует в связывании молекул: гепарина и фибриногена, межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), эндотелиального лейкоцитарного рецептора адгезии, коагуляционного фактора X, фрагмента C3bi компонента комплемента C3, Fc-рецептора, образуя иммунные комплексы, стимулирующие функции полиморфноядерных нейтрофилов. Mac-1 опосредует фагоцитоз

опсонизированных частиц, функционирует как лектин, связывая углеводы, способен модулировать процесс клеточного выбора (в присутствии фактора некроза опухоли альфа участвует в индукции апоптоза для направленного удаления иммунных клеток, выполнивших свои функции, а при наличии интерлейкина 2 может привести, напротив, к увеличению продолжительности их жизни) [47, 51].

Известно, что Мас-1 экспрессируют фагоциты (натуральные киллеры, мононуклеары, нейтрофилы, микроглия, предшественники Т- и В-лимфоцитов), вовлеченные в процесс цитотоксичности: он участвует в инициации пролиферации Т- и В-лимфоцитов, в цитолизе, опосредованном Т-клетками, во взаимодействии лейкоцитов с другими клетками (к примеру, с эндотелиоцитами), в активации микроглии при воспалительных и демиелинизирующих заболеваниях и НАДФН-оксидазы для индукции окислительного стресса. CD11b участвует также в работе клеток миелоидного ряда: в процессах миграции, адгезии, хемотаксиса, фагоцитоза и индукции окислительного стресса [47, 51].

На культуре клеток среднего мозга было показано, что мутантный белок α -синуклеин вызывает активацию микроглии, приводящей к повреждению и гибели дофаминергических нейронов, усиленной продукции свободных радикалов при активации НАДФН-оксидазы вследствие прямой активации рецептора Мас-1, а не α -синуклеин-вызванной интернализации сквенджер-рецепторов, как считалось ранее [59].

Повышенная экспрессия Мас-1 при нейродегенерации может играть биологическую роль посредника между микроглиозом, микроглии-индуцированным окислительным стрессом и реакцией воспаления, замыкая «порочный круг» между этими событиями и приводя к дегенерации дофаминергических нейронов: нокаутные по гену Мас-1 мыши показали гораздо меньшую нейротоксичность в модели болезни Паркинсона, в отличие от мышей «дикого» типа. Эксперименты *in vitro* также показали роль Мас-1-позитивной микроглии для реализации нейротоксичности в сокультурах нейронов и микроглии. Это, вероятно, связано с отсутствием активации НАДФН-оксидазы вследствие нарушения процесса транслокации цитозольной субъединицы НАДФН-оксидазы p47phox к ее мембранным компонентам. Таким образом, возникает «порочный круг»: Мас-1 играет важнейшую роль в индукции реактивного микроглиоза, что вызывает прогрессирующую дегенерацию дофаминергических нейронов, дальнейшую активацию микроглии и Мас-1 [26].

В указанном «порочном круге» играет роль высвобождение HMGB1 из «воспалительной» микроглии и/или поврежденных нейронов, вызывающее активацию микроглиального комплекса Мас-1, NF- κ B пути и НАДФН-оксидазы, стимулирует продукцию множества воспалительных и нейротоксических факторов. Обработка культуры клеток микроглии HMGB1 привела к мембранной транслокации цитозольной субъединицы НАДФН-оксидазы p47 и последующему высвобождению супероксид-радикала, что требует присутствия Мас-1. Нейтрализация HMGB1 и генетическая абляция Мас-1 и каталитической субъединицы НАДФН-оксидазы gp91phox блокируют прогрессирующую нейродегенерацию [19].

Хроническое нейровоспаление, вызванное активацией микроглии, является «движущей силой» прогрессирующей дофаминергической нейродегенерации. С другой стороны, продолжающееся токсическое воздействие на культуру

клеток приводит к развитию их устойчивости: активированная микроглия сохраняется лишь в присутствии поврежденных нейронов в липополисахарид-обработанных сокультурах микроглии-нейроны, а острое повреждение не приводит к прогрессирующей нейродегенерации [19].

Мас-1 в неактивной форме экспрессируется на поверхности лейкоцитов, но активируется при церебральной ишемии: под действием провоспалительных медиаторов усиливается его экспрессия и изменяется конфигурация. Иммунотоксическая блокада микроглии путем обработки слайс-культур мышинного гиппокампа сапорином (связывает Мас-1) привела к астроглиозу при индукции ишемии путем кислородо-глюкозной депривации. Более выраженная гибель нейронов наблюдалась в слайс-культурах с блокадой микроглии и это связано, вероятнее всего, с компенсационной ролью астроглиоза. Показана нейропротективная роль микроглии и Мас-1 по крайней мере, на начальных этапах острого повреждения [38, 47].

В фагоцитирующей функции микроглии участвует система комплемента, центральным компонентом которой является С3 компонент, обеспечивающий врожденный иммунитет через активацию комплемента классическим, альтернативным и лектиновым путями, сходящимися на активации С3 конвертаз, расщепляющих С3 на С3а, С3b и iC3b фрагменты. В итоге, активация комплемента приводит к образованию мембраноатакующего комплекса, участвующего в лизисе патогенов. Эти фрагменты способствуют фагоцитозу путем связывания со своими рецепторами (CR1/CD35, CR3/Мас-1, CR4), что наблюдается при болезни Альцгеймера и Паркинсона. К примеру, β -амилоид при болезнях Альцгеймера и Паркинсона активирует комплекс Мас-1, усиливая активность PI3K и фосфорилирование p47phox, что приводит к перемещению цитозольных субъединиц НАДФН-оксидазы в микроглии, ее активации и окислительному стрессу. Была описана и протективная роль связывания С3 компонента комплемента и/или продукта его расщепления iC3b с Мас-1 при болезни Альцгеймера: это взаимодействие вызывает фагоцитоз и уничтожение бляшек β -амилоида микроглиальными клетками. Активация комплемента в дофаминергических нейронах черной субстанции, не наблюдаемая при физиологическом старении, также может свидетельствовать о потенциальной нейропротективной роли: известно, что на ранних стадиях болезни Паркинсона в дофаминергических нейронах наблюдается активация 3 компонента комплемента, а на поздних — 9-го [16].

Кроме комплекса Мас-1, комплемента и НАДФН-оксидазы, в реализации нейровоспаления в микроглиальных клетках, важную роль играет метаболизм НАД⁺: НАД⁺ может функционировать как субстрат, лиганд и кофермент для ферментов его метаболизма. Состояние пула внутриклеточного НАД⁺ влияет на репарацию и репликацию ДНК, метаболическую активность клеток ЦНС и электровозбудимость нейронов, устойчивость к окислительному стрессу, поэтому метаболизм НАД⁺ в клетках нейрональной или глиальной природы может быть направленной «мишенью» для его контроля и регуляции. Так, биодоступность НАД⁺ необходима для выживания нейронов при ишемии головного мозга. Однако, кроме протективной роли, НАД⁺ может оказывать токсическое действие путем воздействия на синтез и распад поврежденных белков: низкий уровень НАД⁺ способствует синтезу метилглиоксаля, который может индуцировать дисфункцию митохондрий, гликозилирование белков,

Таблица 1

Особенности экспрессии CD38, CD157 и Mac-1 в клетках головного мозга, известные лиганды и функции в клетках нервной системы в (пато)физиологических условиях [3, 4, 5, 7, 11, 12, 23, 28, 29, 33, 41, 44, 47, 51]

Молекула	Экспрессия в клетках головного мозга	Лиганды	Выполняемые функции в клетках нервной системы	Роль в патогенезе нейродегенерации
CD38	Мигрирующие иммунокомпетентные клетки (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки), микроглия, клетки Пуркинье, нейроны мозжечка, астроциты	НАД ⁺ , CD31	– ферментативная; – роль рецептора для лиганда CD31; – редокс-сенсор и сенсор НАД ⁺ ; – сигнальная молекула; – антиген; – регулятор нейрогенеза; – иммуномодулятор; – антиген.	Изменение экспрессии и/или активности CD38 может играть негативную роль в патогенезе нейродегенерации за счет следующих механизмов: – участие в повышении чувствительности к хемокинам; – роль в активации НАД(Ф)Н-оксидазы и генерации активных форм кислорода; – участие в процессе фагоцитоза клетками микроглии; – активация и последующая гибель клеток микроглии; – участие в регуляции дисфункции астроцитов при нейровоспалении; – возможна роль как посредника в трансдукции глутаматергических сигналов между астроцитами и нейронами; – дисфункция нейрон-глиальных взаимодействий; – некоторые полиморфизмы гена CD38 связаны с расстройствами аутистического спектра.
CD157	Мигрирующие иммунокомпетентные клетки (моноциты, макрофаги), клетки головного мозга	Интегрины (β1 и β2)	– ферментативная; – рецептор для лиганда; – трансэндотелиальная миграция и адгезия человеческих моноцитов (при взаимодействии с интегринами); – нейрорегулятор в ЦНС; – сигнальная молекула.	– показана взаимосвязь между мутациями и полиморфизмами гена BST-1/CD157 и развитием болезни Паркинсона; – потенциальная роль в развитии премоторных симптомов болезни Паркинсона
Интегрин Mac-1 (CD11b/CD18, CR-3, интегрин β2)	Мигрирующие иммунокомпетентные клетки (моноциты, макрофаги, нейтрофилы), микроглия	C3bi, ICAM-1 и 2, фактор свертывания Ха, фибриноген, поверхностная протеаза лейшмании gp63, денатурированные белки, нитевидный гемагглютинин-подобный адгезин (FHA) бортделлы	– способен модулировать процесс клеточного выбора; – связывание комплемента; – фагоцитоз; – лейкоцитарная адгезия; – хемотаксис; – агрегация нейтрофилов.	– участвует в активации микроглии при нейровоспалении и НАДФН-оксидазы для индукции окислительного стресса; – может играть роль посредника между микроглиозом, микроглия-индуцированным окислительным стрессом и реакцией воспаления, замыкая «порочный круг»; – дегенерации дофаминергических нейронов при усиленной экспрессии Mac-1 в микроглии; – меняет свою конфигурацию и превращается в активную форму при церебральной ишемии; – возможна нейропротективная роль при болезни Альцгеймера и на ранних стадиях болезни Паркинсона.

образование активных форм кислорода. От метилглиоксала клетки защищают избыточная экспрессия глиоксалазы и карнозина при ишемическом повреждении [8, 25].

Среди ферментов, участвующих в метаболизме НАД⁺, наиболее изучаемыми являются ферменты АДФ-рибозилирования белков (поли-АДФ-рибозиполимеразы/PARP, моно-АДФ-рибозилтрансферазы/mART), НАД⁺-гликогидролазы (превращают НАД⁺ в циклическую или нециклическую АДФ-рибозу: CD38 и CD157), пиродифосфатазы (участвуют в преобразовании НАД⁺ в АМФ и АТФ). Умеренная активация PARP необходима для выживаемости клеток при острой и хронической нейродегенерации, а его чрезмерная активация при окислительном стрессе приводит к дисфункции митохондрий и запуску апоптоза астроцитов [13, 40, 57].

CD38 (НАД⁺-гликогидролаза/АДФ-рибозилциклаза, трансмембранный гликопротеид II типа) – бифункциональный фермент (участвует в синтезе циклической АДФ-рибозы и ее гидролизе), являющийся также антигеном, ассоциированным с β2-микроглобулином. Известны три основных вида ферментативной активности CD38: АДФ-рибозилциклазная (катализирует образование циклической АДФ-рибозы из никотинамидадениндинуклеотида), НАД⁺-гликогидролазная (ускоряет синтез нециклической АДФ-рибозы из НАД⁺), цАДФ-гидролазная (катализирует превращение циклической АДФ-рибозы в ее нециклический аналог), причем преобладает

в основном активность НАД⁺-гликогидролазная. При кислых значениях pH CD38 может катализировать синтез аденидинуклеотидфосфата никотиновой кислоты (НААДФ⁺) через реакцию основного обмена между никотиновой кислотой и НАДФ⁺. НААДФ⁺ и циклическая АДФ-рибоза являются сильнейшими кальций-мобилизующими посредниками во многих типах клеток: циклическая АДФ-рибоза обеспечивает мобилизацию кальция из эндоплазматического ретикула в цитоплазму, являясь специфическим лигандом рианодиновых рецепторов II и III типов за счет специфического связывания с белком FKBP12.6. Известно, что цАДФ-рибоза является более сильным кальций-мобилизующим посредником, чем инозитол-1,4,5-трифосфат [24, 46, 52].

Сигнальный путь CD38/циклическая АДФ-рибоза/кальций может иметь как физиологическое значение (регуляция гомеостаза НАД⁺ в клетке; регуляция кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах; участие в процессе фагоцитоза такими клетками, как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, микроглия; участие в регуляции клеточной пролиферации; роль в нейрогенезе – участие в процессах пролиферации и дифференцировки нейронов; регуляция кардиомиогенеза), так и играет важную роль в патогенезе многих заболеваний (снижение его экспрессии играет роль в патогенезе сахарного диабета 1 и 2 типов; повышение экспрессии – при гипертрофии миокарда, возрастной дегенерации сетчатки,

воспалении и нейровоспалении, воспалительных заболеваниях дыхательных путей и бронхиальной астме, за счет участия этого пути в повышении чувствительности к хемокинам, в активации НАД(Ф)Н-оксидазы и генерации активных форм кислорода [55].

Сама молекула CD38 может выполнять множество физиологических и патологических функций: ферментативную, может выступать в роли рецептора для лиганда CD31, редокс-сенсора и сенсора для НАД⁺, эктофермента, сигнальной молекулы (вместе с CD157 может взаимодействовать с другими молекулами, участвующими в передаче сигналов — пуриnergическими рецепторами P2Y P2X подтипов, другими эктонуклеотидазами — CD39, CD73, CD26/ADA, PC-1, ферментами, участвующими в АДФ-рибозилировании белков — ART3 и др.; субстраты и продукты активности CD38 выступают в качестве паракринных или аутокринных регуляторов и потенциально могут выполнять гормоноподобную роль, действуя на расстоянии от места их продукции), иммуномодулятора (через фермент-зависимые и независимые механизмы CD38 может регулировать выраженность воспалительного ответа иммунокомпетентных клеток; предполагается также его роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний), антигена (регулятор пролиферации, адгезии, дифференцировки, клеточной гибели), маркера многих патологических состояний (негативный прогностический маркер при хроническом лимфолейкозе, маркер риска метастазирования при остром промиелоцитарном лейкозе, фактор фенотипирования и классификации лейкоemий, маркер мониторинга и оценки прогрессии ВИЧ-1 инфекции) и фенотипического маркера дифференцировки и/или активации клеток крови (мононуклеары, лимфоциты). Описана роль нарушения экспрессии и/или активности CD38 в патогенезе многих заболеваний (вирусных инфекций; цирроз печени; в онкогематологии — хронического лимфолейкоза, множественной миеломы, СПИД-ассоциированной лимфомы; сахарного диабета), противоречивыми остаются данные об изменении активности CD38 в электровозбудимых тканях при ишемии миокарда и реперфузии, описана связь некоторых полиморфизмов гена CD38 с расстройствами аутистического спектра, причем экспрессия CD38 коррелирует с нарушением социальных функций при этом виде психиатрических заболеваний [11, 23, 28, 41].

CD38 в клетках головного мозга (нейронах и астроцитах) локализуется на клеточной мембране (основная фракция — трансмембранная) и во внутриклеточных отсеках-компартментах (ядре, цитозоле, митохондриях: ядерная, цитозольная, митохондриальная фракция), в этих же отсеках показана рецептор-опосредованная регуляция активности АДФ-рибозилциклазы. В литературе также описана лиганд-индуцированная интернализация CD38, благодаря чему каталитически активная форма CD38 попадает внутрь клетки путем эндоцитоза, продолжая функционировать внутриклеточно (растворимая форма CD38 образуется в результате ферментативного расщепления димера CD38 на мономеры и показывает все те же ферментативные свойства, что и мембранная форма, а также рибозилирует некоторые белки) [20, 23, 37, 40, 60].

Наряду с CD38, в патогенезе нейродегенерации также может играть роль CD157 (Bone Marrow Stromal Cell Antigen-1/BST-1) — гликозилфосфатидилинозитол-связанный гликопротеид из семейства АДФ-рибозилциклаз, который, как и CD38, обладает АДФ-рибозилциклазной активностью. Гены CD157 и CD38 тесно связаны между собой и являются генами кальциевого пути,

обе молекулы являются эктоферментами и поверхностными рецепторами, утилизируют НАД⁺, расположены в пределах 50 kb друг от друга на 4p15 локусе хромосом и, возможно, находятся в одной группе сцепления. Однако, по расположению в клетке и строению, CD157 несколько отличается от CD38 (не является трансмембранным гликопротеидом, а прикрепляется к мембране с помощью гликозилфосфатидилинозитольного «якоря»). CD157 является молекулярным организатором мембранных микродоменов для межклеточной сигнализации и является частью более крупной «молекулярной машины», управляемой интегринами, что обеспечивает оптимальную адгезию и миграцию моноцитов и нейтрофилов человека: CD157 в комплексе с β 2-интегринами CD11a/CD18 (LFA-1) и CD11b/CD18 (MAC-1) может взаимодействовать с молекулой межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1, CD54), что необходимо для трансэндотелиальной миграции лейкоцитов к очагу воспаления. Выраженная экспрессия CD157 отмечается при превращении клеток-предшественников миелоидного ряда в стромальные клетки костного мозга, на эндотелиоцитах, синовиальных клетках, отмечается экспрессия CD157 на гранулоцитах, мезотелиоцитах брюшины и других клетках моноцитарно-макрофагального ряда [11, 12, 17, 18, 32, 39, 50].

Молекула CD157, по аналогии с CD38, также может участвовать во многих физиологических и патологических функциях: выполняет ферментативную функцию (CD157 обладает АДФ-рибозилциклазной и НАД⁺-гликогидролазной активностями, однако ее АДФ-циклазная активность намного ниже, чем у CD38), выступает в роли рецептора для лиганда (β 1 или β 2 интегрины), предполагается его роль как маркера метастазирования рака яичников и известна роль независимого прогностического маркера рецидива рака яичников после его удаления, показана взаимосвязь между мутациями и полиморфизмами гена BST-1/CD157 и развитием болезни Паркинсона в некоторых этнических группах, сигнальной молекулы (вместе с CD38 может взаимодействовать с другими молекулами, участвующими в передаче сигналов — пуриnergическими рецепторами, эктонуклеотидазами, ферментами АДФ-рибозилирования белков) [11, 12, 41].

В головном мозге отмечена экспрессия обоих видов внеклеточных АДФ-циклаз (CD38 и CD157), однако существуют данные, указывающие на наличие в головном мозге мышечной внутриклеточных мембран-связанных АДФ-рибозилциклаз, отличающихся от CD38 и CD157. Эти ферменты оказывают более активное участие в развивающемся мозге, чем во взрослой ткани, что может играть важную роль в цикло-АДФ-рибозавыванной кальциевой сигнализации в процессе развития мозга, а также во взрослой ткани. Итогом работы этих ферментов является синтез кальций-мобилизующих посредников, что приводит к повышению содержания кальция в клетках головного мозга, усугубляя проявления нейродегенерации при патологических состояниях (гипоксия-ишемия, воспаление и др.) за счет гиперметаболизма фагоцитов и усиления продукции ими активных форм кислорода и азота, усиления потребности тканей в кислороде (приводит к развитию гипоксии) и индукции «кальциевой смерти» клеток [8, 21].

Интересно, что с активностью CD38 связана активация и последующая гибель клеток микроглии — CD38 может существенно влиять на регуляцию функционирования микроглии, с важными последствиями для восстановления головного мозга в норме и при заболеваниях нервной системы. siРНК CD38 индуцирует каспаза 3-зависимый апоптоз клеток микроглии bv2,

что предполагает роль CD38 как молекулы-мишени модуляции выживаемости/ гибели микроглии при неврологических заболеваниях. В то же время, у CD38-нокаутных мышей в модели закрытой черепно-мозговой травмы наблюдалось ухудшение восстановления неврологического дефицита и снижение накопления активированной микроглии и макрофагов в месте повреждения, что предполагает положительную роль CD38 в восстановлении неврологического дефицита при черепно-мозговой травме и этот эффект полностью или частично опосредован экспрессией CD38 на микроглии [15, 31, 34].

CD38 участвует в регуляции дисфункции астроцитов при нейровоспалении, что может играть роль в патогенезе нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний (к примеру, при ВИЧ-1-вызванном энцефалите). Была предложена возможная роль CD38 и циклической АДФ-рибозы в головном мозге как посредников в трансдукции глутаматергических сигналов между астроцитами и нейронами. Известно, что усиление внутриклеточной концентрации кальция в клетках ЦНС в результате синтеза циклической АДФ-рибозы приводит к высвобождению глутамата, вызывающего повышение внутриклеточного кальция в соседних нейронах. В то же время, на сокультуре нейронов и астроцитов показано, что высвобождение глутамата из нейронов приводит к усилению экспрессии CD38 на астроцитах, что приводит к синтезу в астроцитах цАДФ-рибозы и повышению содержания внутриклеточного кальция. Предложено участие и молекулы CD157 как нейрорегулятора в ЦНС и ее потенциальная роль в развитии премоторных симптомов болезни Паркинсона [7, 29, 33].

Нами было показано участие молекулы CD38 в нейрон-глиальных взаимодействиях, что играет роль в патогенезе ишемии головного мозга (отмечены дисфункция нейрон-глиальных взаимодействий за счет увеличения количества CD38-экспрессирующих астроцитов и снижения числа CD38-экспрессирующих нейронов при перинатальной гипоксии-ишемии и ишемии головного мозга у взрослых животных, усиление активности АДФР-циклазы при перинатальной гипоксии-ишемии) и болезни Паркинсона (обнаружено значимое увеличение количества экспрессирующих CD38 астроцитов и клеток активированной микроглии), благодаря чему можно рассматривать эту молекулу как потенциальную молекулу-маркер и мишень для терапевтической коррекции патологических процессов при ишемии головного мозга, болезни Паркинсона и других видах нейродегенерации [3, 4, 5, 44].

Роль АДФР-циклаз (CD38, CD157) и Мас-1 в патогенезе острой и хронической нейродегенерации суммирована в таблице 1.

Еще одним аспектом изучения АДФР-циклаз и комплекса $\beta 2$ интегрин-С3 компонент комплемента является их потенциальная роль в качестве маркеров и мишеней для направленной терапии заболеваний головного мозга [10, 11].

Так, было показано, что у мышей, нокаутных целиком по комплексу Мас-1, значительно уменьшался объем некроза в модели ишемии-реперфузии головного мозга, что коррелировало с уменьшением числа нейтрофилов. Подобный эффект наблюдался и при блокировании комплекса Мас-1 антителами (антитела вводились через час после начала реперфузии) на крысах: у животных отмечалось значительное уменьшение объема поражения головного мозга. У мышей с моделью церебральной ишемии-реперфузии, нокаутных только по CD18, были значительно снижены величина отека мозга,

смертность животных, активность фермента миелопероксидазы и нитротирозиновая иммунореактивность [10, 47, 53].

Был показан положительный эффект от введения нейротекторного фактора UK-279,276 (рекомбинантный фактор ингибирования нейтрофилов, селективный антагонист комплекса Мас-1 в комплексе с тромболитической терапией на крысах Wistar с моделью фокальной ишемии (эмболизация средней мозговой артерии): у крыс было отмечено значимое снижение неврологического дефицита по шкале NSS, однако не было замечено уменьшение объема некроза при изолированном введении UK-279,276; тромболитическая терапия без введения UK-279,276 показала как снижение неврологического дефицита, так и уменьшение объема некроза; а их сочетанное применение не только показало значимое снижение объема инфаркта, коррелирующее со снижением неврологического дефицита, но и значительное снижение скопления нейтрофилов и отложения фибрина в паренхиме головного мозга. Таким образом, комбинированная терапия UK-279,276 и тромболитиков может значительно сдвинуть сроки «окна» для проведения тромболитической терапии при остром инсульте [58].

Ингибирование функций CD38 (ингибирование РНК с помощью siРНК), циклической АДФ-рибозы (8-бромо-цАДФ-рибоза) и рианодинных каналов (антагонист рианодинных рецепторов) приводит к значительному снижению уровня внутриклеточного АТФ. Микроглия у CD38-нокаутных мышей отличается сопротивляемостью к активации комбинации из липополисахарида и интерферона и к клеточной гибели [36, 57].

Известно, что CD38 играет роль в патогенезе инсульта: его дефицит у нокаутных мышей при церебральной ишемии-реперфузии снижает выработку хемокинов (к примеру, белка моноцитарного хемотаксиса MCP-1) и уменьшает инфильтрацию очага ишемии иммунокомпетентными клетками в восстановительном периоде, что указывает на потенциальную роль CD38 как мишени для терапии ишемического инсульта [9].

Таким образом, перспективным направлением дальнейшего изучения роли НАД⁺-конвертирующих ферментов и комплекса МАС-1 (с воздействием только на его отдельные компоненты или с регуляцией в целом сборки и функционирования комплекса с С3 компонентом комплемента и с CD157) является оценка их использования в качестве молекул-маркеров и молекул-мишеней (потенциально возможно применение модуляторов их активности и/или экспрессии, связывание указанных молекул антителами или блокирование их экспрессии на уровне информационной РНК при связывании с микроРНК) для разработки новых препаратов с целью коррекции нейродегенерации.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

Литература

1. Гаврикова В. В., Масуда Х., Мураками А., Хасегава А., Койке Р., Куроха Я., Учияма С. Подходы к лечению болезни Паркинсона в России и Японии: сравнительный анализ // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — № 4. — С. 59-62.
2. Кувачева Н. В., Моргун А. В., Хилажева Е. Д., Малиновская Н. А., Горина Я. В., Пожиленкова Е. А., Фролова О. В., Труфанова Л. В., Мартынова Г. П., Салмина А. Б. Формирование инфламмасом: новые механизмы регуляции межклеточных

взаимодействий и секреторной активности клеток // Сибирское медицинское обозрение. — 2013. — № 5. — С. 3-10.

3. Малиновская Н. А., Панина Ю. А., Гасымлы Э. Д., Морозова Г. А., Баглаева О. В. Фенотипирование CD38 на клетках среднего мозга при экспериментальной болезни Паркинсона // Научный аспект. — 2013. — № 4. — С. 155-158.

4. Салмина А. Б., Инжутова А. И., Моргун А. В., Окунева О. С., Малиновская Н. А., Лопатина О. Л., Петрова М. М., Таранушенко Т. Е., Фурсов А. А., Кувачева Н. В. НАД⁺-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глияльной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции // Вестник РАМН. — 2012. — № 10. — С. 29-37.

5. Салмина А. Б., Малиновская Н. А., Окунева О. С., Зыкова Л. Д., Юдин Г. В., Лалетин Д. И., Фролова О. А., Фурсов М. А., Фурсова А. А. Модуляция экспрессии CD38 в клетках головного мозга ретиноевой кислотой // Сибирское медицинское обозрение. — 2009. — № 1. — С. 22-26.

6. Bartels A. L., Leenders K. L. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with [¹¹C]-PK11195 PET // Mov. Disord. — 2007. — Vol. 22, № 13. — P. 1852-1856.

7. Bruzzone S., Verderio C., Schenk U., Fedele E., Zocchi E., Matteoli M., De Flora A. Glutamate-mediated overexpression of CD38 in astrocytes cultured with neurones // J. Neurochem. — 2004. — Vol. 89, № 1. — P. 264-272.

8. Ceni C., Pochon N., Villaz M., Muller-Steffner H., Schuber F., Baratier 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. — Vol. 395. — P. 417-426.

9. Choe C. U., Lardong K., Gelderblom M., Ludewig P., Leyboldt F., Koch-Nolte F., Gerloff C., Magnus T. CD38 exacerbates focal cytokine production, postischemic inflammation and brain injury after focal cerebral ischemia // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, № 5. — P. 1-8.

10. Chopp M., Zhang R. L., Chen H., Li Y., Jiang N., Rusche J. R. Postischemic administration of an anti-Mac-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats // Stroke. — 1994. — Vol. 25, № 4. — P. 869-875.

11. Czura A. W., Czura C. J. CD38 and CD157: biological observations to clinical therapeutic targets // Mol. Med. — 2006. — Vol. 12, № 11-12. — P. 309-311.

12. Deaglio S., Malavasi F. The CD38/CD157 mammalian gene family: An evolutionary paradigm for other leukocyte surface enzymes // Purinergic Signal. — 2006. — Vol. 2, № 2. — P. 431-441.

13. Di Lisa F., Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD⁺ metabolism // FEBS. Lett. — 2001. — Vol. 492, № 1-2. — P. 4-8.

14. Dong J., Chen P., Wang R., Yu D., Zhang Y., Xiao W. NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils // Int. J. Biol. Sci. — 2011. — Vol. 7, № 6. — P. 881-891.

15. Franco L., Bodrato N., Moreschi I., Usai C., Bruzzone S., Scarfi S., Zocchi E., De Flora A. Cyclic ADP-ribose is a second messenger in the lipopolysaccharide-stimulated activation of murine N9 microglial cell line // J. Neurochem. — 2006. — Vol. 99, № 1. — P. 165-176.

16. Fu H., Liu B., Frost J. L., Hong S., Jin M., Ostaszewski B., Shankar G. M., Costantino I. M., Carroll M. C., Mayadas T. N., Lemere C. A. Complement component C3 and complement receptor type 3 contribute to the phagocytosis and clearance of fibrillar A β by microglia // Glia. — 2012. — Vol. 60, № 6. — P. 993-1003.

17. Funaro A., Ortolan E., Bovino P., Lo Buono N., Nacci G., Parrotta R., Ferrero E., Malavasi F. Ectoenzymes and innate immunity: the role of human CD157 in leukocyte trafficking // Front. Biosci. (Landmark Ed). — 2009. — Vol. 14. — P. 929-943.

18. Funaro A., Ortolan E., Ferranti B., Gargiulo L., Notaro R., Luzzatto L., Malavasi F. CD157 is an important mediator of neutrophil adhesion and migration // Blood. — 2004. — Vol. 104, № 13. — P. 4269-4278.

19. Gao H. M., Zhou H., Zhang F., Wilson B. C., Kam W., Hong J. S. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration // J. Neurosci. — 2011. — Vol. 31, № 3. — P. 1081-1092.

20. Grimaldi J. C., Balasubramanian S., Kabra N. H., Shanafelt A., Bazan J. F., Zurawski G., Howard M. C. CD38-mediated ribosylation of proteins // J. Immunol. — 1995. — Vol. 155, № 2. — P. 811-817.

21. Gudipaty L., Munetz J., Verhoef P. A., Dubyak G. R. Essential role for Ca²⁺ in regulation of IL-1 secretion by P2X₇ nucleotide receptor in monocytes, macrophages, and HEK-293 cells // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. 286-299.

22. Guillemin G. J., Brew B. J. Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification // J. Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 388-397.

23. 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 // Pharmacol. Therapeutics. — 2001. — Vol. 90. — P. 283-296.

24. Higashida H., Salmina A. B., Olovyanikova R. Y., 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. — Vol. 51, № 2-4. — P. 192-199.

25. Hipkiss A. R. NAD⁺ availability and proteotoxicity // Neuromolecular Med. — 2009. — Vol. 11, № 2. — P. 97-100.

26. Hu X., Zhang D., Pang H., Caudle W. M., Li Y., Gao H., Liu Y., Qian L., Wilson B., Di Monte D. A., Ali S. F., Zhang J., Block M. L., Hong J. S. Macrophage antigen complex-1 mediates reactive microgliosis and progressive dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, № 10. — P. 7194-7204.

27. Kalehua A. N., Nagel J. E., Whelchel L. M., Gides J. J., Pyle R. S., Smith R. J., Kusiak J. W., Taub D. D. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-2 are involved in both excitotoxin-induced neurodegeneration and regeneration // Exp. Cell. Res. — 2004. — Vol. 297, № 1. — P. 197-211.

28. Kato I., Yamamoto Y., Fujimura M., Noguchi N., Takasawa S., Okamoto H. CD38 disruption impairs glucose-induced increases in cyclic ADP-ribose, [Ca²⁺]_i, and insulin secretion // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 1869-1872.

29. Kou W., Banerjee S., Eudy J., Smith L. M., Persidsky R., Borgmann K., Wu L., Sakhuja N., Deshpande M. S., Walseth T. F., Ghorpade A. CD38 regulation in activated astrocytes: implications for neuroinflammation and HIV-1 brain infection // J. Neurosci. Res. — 2009. — Vol. 87, № 10. — P. 2326-2339.

30. Lapchak P. A. Transcranial near-infrared laser therapy applied to promote clinical recovery in acute and chronic neurodegenerative diseases // Expert Rev. Med. Devices. — 2012. — Vol. 9, № 1. — P. 71-83.

31. 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. – Vol. 26, № 9. – P. 1521-1533.
32. Lo Buono N., Parrotta R., Morone S., Bovino P., Nacci G., Ortolan E., Horenstein A. L., Inzhutova A., Ferrero E., Funaro A. The CD157-integrin partnership controls transendothelial migration and adhesion of human monocytes // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 21. – P. 18681-18691.
33. Lopatina O., Yoshihara T., Nishimura T., Zhong J., Akther S., Fakhrul A. A., Liang M., Higashida C., Sumi K., Furuhashi K., Inahata Y., Huang J. J., Koizumi K., Yokoyama S., Tsuji T., Petugina Y., Sumarokov A., Salmina A. B., Hashida K., Kitao Y., Hori O., Asano M., Kitamura Y., Kozaka T., Shiba K., Zhong F., Xie M. J., Sato M., Ishihara K., Higashida H. Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease // *Front. Behav. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8, № 133. – P. 1-18.
34. Ma Y., Jiang J., Wang L., Nie H., Xia W., Liu J., Ying W. CD38 is a key enzyme for the survival of mouse microglial BV2 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 418, № 4. – P. 714-719.
35. Matute C., Cavaliere F. Neuroglial interactions mediated by purinergic signalling in the pathophysiology of CNS disorders // *Sem. Cell. Devel. Biol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 252-259.
36. 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. – Vol. 181, №1. – P. 92-103.
37. Mizuguchi M., Otsuka N., Sato M., Ishii Y., Kon S., Yamada M., Nishina H., Katada T., Ikeda K. Neuronal localization of CD38 antigen in the human brain // *Brain Res.* – 1995. – Vol. 697. – P. 235-240.
38. Montero M., Gonzalez B., Zimmer J. Immunotoxic depletion of microglia in mouse hippocampal slice cultures enhances ischemia-like neurodegeneration // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 1291. – P. 140-152.
39. Ortolan E., Vacca P., Capobianco A., Armando E., Crivellin F., Horenstein A., Malavasi F. CD157, the Janus of CD38 but with a unique personality // *Cell Biochem Funct.* – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 309-322.
40. Pfister M., Ogilvie A., da Silva C. P., Grahnert A., Guse A. H., Hauschildt S. NAD degradation and regulation of CD38 expression by human monocytes/macrophages // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – Vol. 268, № 21. – P. 5601-5608.
41. Quarona V., Zaccarello G., Chillemi A., Brunetti E., Singh V. K., Ferrero E., Funaro A., Horenstein A. L., Malavasi F. CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2013. – Vol. 84, № 4. – P. 207-217.
42. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease // *Nat Rev Neurol.* – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 137-152.
43. Ricci G., Volpi L., Pasquali L., Petrozzi L., Siciliano G. Astrocyte – neuron interactions in neurological disorders // *J. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 35. – P. 317-336.
44. 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 // *Neurochemical Journal.* – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 207-213.
45. Salmina A. B., Petrova M. M., Taranushenko T. E., Prokopenko S. V., Malinovskaya N. A., Okuneva O. S., Inzhutova A. I., Morgun A. V., Fursov A. A. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy // *Neurodegenerative diseases: processes, prevention, protection and monitoring* / ed. R. C.-C. Chang. – Rijeka: InTech, 2011. – P. 273-300.
46. Song E. K., Lee Y. R., Kim Y. R., Yeom J. H., Yoo C. H., Kim H. K., Park H. M., Kang H. S., Kim J. S., Kim U. H., Han M. K. NAADP mediates insulin-stimulated glucose uptake and insulin sensitization by PPAR γ in adipocytes // *Cell Rep.* – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 1607-1619.
47. Soriano S. G., Coxon A., Wang Y. F., Frosch M. P., Lipton S. A., Hickey P. R., Mayadas T. N. Mice deficient in Mac-1 (CD11b/CD18) are less susceptible to cerebral ischemia/reperfusion injury // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30, № 1. – P. 134-139.
48. Soskic S. S., Dobutovic B. D., Sudar E. M., Obradovic M. M., Nikolic D. M., Djordjevic J. D., Radak D. J., Mikhailidis D. P., Isenovic E. R. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 153-163.
49. Srivastava G., Singh K., Tiwari M. N., Singh M. P. Proteomics in Parkinson's disease: current trends, translational snags and future possibilities // *Exp. Rev. Proteomics.* – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 127-139.
50. Sutherland D. R., Acton E., Keeney M., Davis B. H., Illingworth A. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2014. – Vol. 86, №1. – P. 44-55.
51. Tang T., Rosenkranz A., Assmann K. J., Goodman M. J., Gutierrez-Ramos J. C., Carroll M. C., Cotran R. S., Mayadas T. N. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fc γ receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 186, № 11. – P. 1853-1863.
52. Teggatz E. G., Zhang G., Zhang A. Y., Yi F., Li N., Zou A. P., Li P. L. Role of cyclic ADP-ribose in Ca $^{2+}$ -induced Ca release and vasoconstriction in small renal arteries // *Microvasc. Res.* – 2005. – Vol. 70, № 1-2. – P. 65-75.
53. Titova E., Ostrowski R. P., Kevil C. G., Tong W., Rojas H., Sowers L. C., Zhang J. H., Tang J. Reduced brain injury in CD18-deficient mice after experimental intracerebral hemorrhage // *J. Neurosci. Res.* – 2008. – Vol. 86, № 14. – P. 3240-3245.
54. Wagner C., Hansch G. M., Stegmaier S., Deneffle B., Hug F., Schoels M. The complement receptor 3, CR3 (CD11b/CD18), on T lymphocytes: activation-dependent up-regulation and regulatory function // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 31, № 1. – P. 236-242.
55. Wei W., Graeff R., Yue J. Roles and mechanisms of the CD38/cyclic adenosine diphosphate ribose/Ca $^{2+}$ signaling pathway // *World J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 58-67.
56. Whitton P. S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 150, № 8. – P. 963-976.
57. Ying W. Roles of NAD(+), PARP-1, and sirtuins in cell death, ischemic brain injury, and synchrotron radiation X-ray-induced tissue injury // *Scientifica (Cairo)*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-11.

58. Zhang L., Zhang Z. G., Zhang R. L., Lu M., Krams M., Chopp M. Effects of a selective CD11b/CD18 antagonist and recombinant human tissue plasminogen activator treatment alone and in combination in a rat embolic model of stroke // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, № 7. — P. 1790-1795.

59. Zhang W., Dallas S., Zhang D., Guo J.P., Pang H., Wilson B., Miller D. S., Chen B., Zhang W., McGeer P. L., Hong J. S., Zhang J. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein // *Glia*. — 2007. — Vol. 55, № 11. — P. 1178-1188.

60. Zocchi E., Usai C., Guida L., Franco L., Bruzzone S., Passalacqua M., De Flora A. Ligand-induced internalization of CD38 results in intracellular Ca^{2+} mobilization: role of NAD^+ transport across cell membranes // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13. — P. 273-283.

References

1. Gavrikova V.V., Masuda H., Murakami A., Hasegawa A., Koike R., Kurokha Ya., Uchiyama S. Approaches to the treatment of Parkinson's disease in Russia and Japan: A Comparative Analysis // *Siberian Medical Review*. — 2011. — № 4. — P. 59-62.

2. Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Hilazheva E.D., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Frolova O.V., Trufanova L.V., Martynova G.P., Salmina A.B. Inflammasomes forming: new mechanisms of intercellular interactions regulation and secretory activity of the cells // *Siberian medical review*. — 2013. — № 5. — P. 3-10.

3. Malinovskaya N.A., Panina Yu. A., Gasymlly E.D., Morozova G.A., Baglayeva O.V. Phenotyping of CD38 on cells of the midbrain in experimental Parkinson's disease // *Scientific Aspect*. — 2013. — № 4. — P. 155-158.

4. Salmina A.B., Inzhutova A.I., Morgun A.V., Okuneva O.S., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L., Petrova M.M., Taranushenko T.E., Fursov A.A., Kuvacheva N.V. NAD^+ -converting enzymes in neuronal and glial cells: CD38 as a novel target for neuroprotection // *Bulletin of RAMS*. — 2012. — № 10. — P. 29-37.

5. Salmina A.B., Malinovskaya N.A., Okuneva O.S., Zykova L.D., Yudin G.V., Laletin D.I., Frolova O.V., Fursov M.A., Fursova A.A. Modulation of CD38 expression in brain cells by retinoic acid // *Siberian Medical Review*. — 2009. — № 1. — P. 22-26.

6. Bartels A. L., Leenders K. L. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with $[^{11}\text{C}]\text{-PK11195}$ PET // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22, № 13. — P. 1852-1856.

7. Bruzzone S., Verderio C., Schenk U., Fedele E., Zocchi E., Matteoli M., De Flora A. Glutamate-mediated overexpression of CD38 in astrocytes cultured with neurones // *J. Neurochem.* — 2004. — Vol. 89, № 1. — P. 264-272.

8. Ceni C., Pochon N., Villaz M., Muller-Steffner H., Schuber F., Baratier 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. — Vol. 395. — P. 417-426.

9. Choe C. U., Lardong K., Gelderblom M., Ludewig P., Leypoldt F., Koch-Nolte F., Gerloff C., Magnus T. CD38 exacerbates focal cytokine production, postischemic inflammation and brain injury after focal cerebral ischemia // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, № 5. — P. 1-8.

10. Chopp M., Zhang R. L., Chen H., Li Y., Jiang N., Rusche J. R. Postischemic administration of an anti-Mac-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats // *Stroke*. — 1994. — Vol. 25, № 4. — P. 869-875.

11. Czura A. W., Czura C. J. CD38 and CD157: biological observations to clinical therapeutic targets // *Mol. Med.* — 2006. — Vol. 12, № 11-12. — P. 309-311.

12. Deaglio S., Malavasi F. The CD38/CD157 mammalian gene family: An evolutionary paradigm for other leukocyte surface enzymes // *Purinergic Signal*. — 2006. — Vol. 2, № 2. — P. 431-441.

13. Di Lisa F., Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD^+ metabolism // *FEBS. Lett.* — 2001. — Vol. 492, № 1-2. — P. 4-8.

14. Dong J., Chen P., Wang R., Yu D., Zhang Y., Xiao W. NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils // *Int. J. Biol. Sci.* — 2011. — Vol. 7, № 6. — P. 881-891.

15. Franco L., Bodrato N., Moreschi I., Usai C., Bruzzone S., Scarfi S., Zocchi E., De Flora A. Cyclic ADP-ribose is a second messenger in the lipopolysaccharide-stimulated activation of murine N9 microglial cell line // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 99, № 1. — P. 165-176.

16. Fu H., Liu B., Frost J. L., Hong S., Jin M., Ostaszewski B., Shankar G. M., Costantino I. M., Carroll M. C., Mayadas T. N., Lemere C. A. Complement component C3 and complement receptor type 3 contribute to the phagocytosis and clearance of fibrillar A β by microglia // *Glia*. — 2012. — Vol. 60, № 6. — P. 993-1003.

17. Funaro A., Ortolan E., Bovino P., Lo Buono N., Nacci G., Parrotta R., Ferrero E., Malavasi F. Ectoenzymes and innate immunity: the role of human CD157 in leukocyte trafficking // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. — 2009. — Vol. 14. — P. 929-943.

18. Funaro A., Ortolan E., Ferranti B., Gargiulo L., Notaro R., Luzzatto L., Malavasi F. CD157 is an important mediator of neutrophil adhesion and migration // *Blood*. — 2004. — Vol. 104, № 13. — P. 4269-4278.

19. Gao H. M., Zhou H., Zhang F., Wilson B. C., Kam W., Hong J. S. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31, № 3. — P. 1081-1092.

20. Grimaldi J. C., Balasubramanian S., Kabra N. H., Shanafelt A., Bazan J. F., Zurawski G., Howard M. C. CD38-mediated ribosylation of proteins // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 155, № 2. — P. 811-817.

21. Gudipaty L., Munetz J., Verhoef P. A., Dubyak G. R. Essential role for Ca^{2+} in regulation of IL-1 secretion by P2X₇ nucleotide receptor in monocytes, macrophages, and HEK-293 cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. 286-299.

22. Guillemin G. J., Brew B. J. Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 388-397.

23. 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 // *Pharmacol. Therapeutics*. — 2001. — Vol. 90. — P. 283-296.

24. Higashida H., Salmina A. B., Olovyanikova R. Y., 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. — Vol. 51, № 2-4. — P. 192-199.

25. Hipkiss A. R. NAD^+ availability and proteotoxicity // *Neuromolecular Med.* — 2009. — Vol. 11, № 2. — P. 97-100.

26. Hu X., Zhang D., Pang H., Caudle W. M., Li Y., Gao H., Liu Y., Qian L., Wilson B., Di Monte D. A., Ali S.F., Zhang J., Block M. L., Hong J. S. Macrophage antigen complex-1 mediates reactive microgliosis and progressive dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181, № 10. — P. 7194-7204.
27. Kalebic A. N., Nagel J. E., Whelchel L. M., Gides J. J., Pyle R. S., Smith R. J., Kusiak J. W., Taub D. D. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-2 are involved in both excitotoxin-induced neurodegeneration and regeneration // *Exp. Cell. Res.* — 2004. — Vol. 297, № 1. — P. 197-211.
28. Kato I., Yamamoto Y., Fujimura M., Noguchi N., Takasawa S., Okamoto H. CD38 disruption impairs glucose-induced increases in cyclic ADP-ribose, $[Ca^{2+}]_i$, and insulin secretion // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 1869-1872.
29. Kou W., Banerjee S., Eudy J., Smith L. M., Persidsky R., Borgmann K., Wu L., Sakhuja N., Deshpande M. S., Walseth T. F., Ghorpade A. CD38 regulation in activated astrocytes: implications for neuroinflammation and HIV-1 brain infection // *J. Neurosci. Res.* — 2009. — Vol. 87, № 10. — P. 2326-2339.
30. Lapchak P. A. Transcranial near-infrared laser therapy applied to promote clinical recovery in acute and chronic neurodegenerative diseases // *Expert Rev. Med. Devices.* — 2012. — Vol. 9, № 1. — P. 71-83.
31. 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. — Vol. 26, № 9. — P. 1521-1533.
32. Lo Buono N., Parrotta R., Morone S., Bovino P., Nacci G., Ortolan E., Horenstein A. L., Inzhutova A., Ferrero E., Funaro A. The CD157-integrin partnership controls transendothelial migration and adhesion of human monocytes // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 21. — P. 18681-18691.
33. Lopatina O., Yoshihara T., Nishimura T., Zhong J., Akther S., Fakhrul A. A., Liang M., Higashida C., Sumi K., Furuhashi K., Inahata Y., Huang J. J., Koizumi K., Yokoyama S., Tsuji T., Petugina Y., Sumarokov A., Salmina A. B., Hashida K., Kitao Y., Hori O., Asano M., Kitamura Y., Kozaka T., Shiba K., Zhong F., Xie M. J., Sato M., Ishihara K., Higashida H. Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease // *Front. Behav. Neurosci.* — 2014. — Vol. 8, № 133. — P. 1-18.
34. Ma Y., Jiang J., Wang L., Nie H., Xia W., Liu J., Ying W. CD38 is a key enzyme for the survival of mouse microglial BV2 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 418, № 4. — P. 714-719.
35. Matute C., Cavaliere F. Neuroglial interactions mediated by purinergic signalling in the pathophysiology of CNS disorders // *Sem. Cell. Devel. Biol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 252-259.
36. 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. — Vol. 181, № 1. — P. 92-103.
37. Mizuguchi M., Otsuka N., Sato M., Ishii Y., Kon S., Yamada M., Nishina H., Katada T., Ikeda K. Neuronal localization of CD38 antigen in the human brain // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 697. — P. 235-240.
38. Montero M., Gonzalez B., Zimmer J. Immunotoxic depletion of microglia in mouse hippocampal slice cultures enhances ischemia-like neurodegeneration // *Brain Res.* — 2009. — Vol. 1291. — P. 140-152.
39. Ortolan E., Vacca P., Capobianco A., Armando E., Crivellini F., Horenstein A., Malavasi F. CD157, the Janus of CD38 but with a unique personality // *Cell Biochem. Funct.* — 2002. — Vol. 20, № 4. — P. 309-322.
40. Pfister M., Ogilvie A., da Silva C. P., Grahner A., Guse A. H., Hauschildt S. NAD degradation and regulation of CD38 expression by human monocytes/macrophages // *Eur. J. Biochem.* — 2001. — Vol. 268, № 21. — P. 5601-5608.
41. Quarona V., Zaccarello G., Chillemi A., Brunetti E., Singh V. K., Ferrero E., Funaro A., Horenstein A. L., Malavasi F. CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules // *Cytometry B Clin. Cytom.* — 2013. — Vol. 84, № 4. — P. 207-217.
42. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease // *Nat Rev Neurol.* — 2011. — Vol. 7, № 3. — P. 137-152.
43. Ricci G., Volpi L., Pasquali L., Petrozzi L., Siciliano G. Astrocyte – neuron interactions in neurological disorders // *J. Biol. Phys.* — 2009. — Vol. 35. — P. 317-336.
44. 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 // *Neurochemical Journal.* — 2009. — Vol. 3, № 3. — P. 207-213.
45. Salmina A. B., Petrova M. M., Taranushenko T. E., Prokopenko S. V., Malinovskaya N. A., Okuneva O. S., Inzhutova A. I., Morgun A. V., Fursov A. A. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy // *Neurodegenerative diseases: processes, prevention, protection and monitoring* / ed. R. C.-C. Chang. — Rijeka : InTech, 2011. — P. 273-300.
46. Song E. K., Lee Y. R., Kim Y. R., Yeom J. H., Yoo C. H., Kim H. K., Park H. M., Kang H. S., Kim J. S., Kim U. H., Han M. K. NAADP mediates insulin-stimulated glucose uptake and insulin sensitization by PPAR γ in adipocytes // *Cell Rep.* — 2012. — Vol. 2, № 6. — P. 1607-1619.
47. Soriano S. G., Coxon A., Wang Y. F., Frosch M. P., Lipton S. A., Hickey P. R., Mayadas T. N. Mice deficient in Mac-1 (CD11b/CD18) are less susceptible to cerebral ischemia/reperfusion injury // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30, № 1. — P. 134-139.
48. Soskic S. S., Dobutovic B. D., Sudar E. M., Obradovic M. M., Nikolic D. M., Djordjevic J. D., Radak D. J., Mikhailidis D. P., Isenovic E. R. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure // *Open Cardiovasc. Med. J.* — 2011. — Vol. 5. — P. 153-163.
49. Srivastava G., Singh K., Tiwari M. N., Singh M. P. Proteomics in Parkinson's disease: current trends, translational snags and future possibilities // *Exp. Rev. Proteomics.* — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 127-139.
50. Sutherland D. R., Acton E., Keeney M., Davis B. H., Illingworth A. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection // *Cytometry B Clin. Cytom.* — 2014. — Vol. 86, № 1. — P. 44-55.
51. Tang T., Rosenkranz A., Assmann K. J., Goodman M. J., Gutierrez-Ramos J. C., Carroll M. C., Cotran R. S., Mayadas T. N. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fc γ receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis // *J. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 186, № 11. — P. 1853-1863.

52. Teggatz E. G., Zhang G., Zhang A. Y., Yi F., Li N., Zou A. P., Li P. L. Role of cyclic ADP-ribose in Ca^{2+} -induced Ca release and vasoconstriction in small renal arteries // *Microvasc. Res.* — 2005. — Vol. 70, № 1-2. — P. 65-75.

53. Titova E., Ostrowski R. P., Kevil C. G., Tong W., Rojas H., Sowers L. C., Zhang J. H., Tang J. Reduced brain injury in CD18-deficient mice after experimental intracerebral hemorrhage // *J. Neurosci. Res.* — 2008. — Vol. 86, №14. — P. 3240-3245.

54. Wagner C., Hansch G. M., Stegmaier S., Deneffle B., Hug F., Schoels M. The complement receptor 3, CR3 (CD11b/CD18), on T lymphocytes: activation-dependent up-regulation and regulatory function // *Eur. J. Immunol.* — 2001. — Vol. 10. — P. 236-242.

55. Wei W., Graeff R., Yue J. Roles and mechanisms of the CD38/cyclic adenosine diphosphate ribose/ $Ca(2+)$ signaling pathway // *World J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 5, № 1. — P. 58-67.

56. Whitton P. S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 150, № 8. — P. 963-976.

57. Ying W. Roles of NAD(+), PARP-1, and sirtuins in cell death, ischemic brain injury, and synchrotron radiation X-ray-induced tissue injury // *Scientifica (Cairo)*. — 2013. — Vol. 2013. — P. 1-11.

58. Zhang L., Zhang Z. G., Zhang R. L., Lu M., Krams M., Chopp M. Effects of a selective CD11b/CD18 antagonist and recombinant human tissue plasminogen activator treatment alone and in combination in a rat embolic model of stroke // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, № 7. — P. 1790-1795.

59. Zhang W., Dallas S., Zhang D., Guo J. P., Pang H., Wilson B., Miller D. S., Chen B., Zhang W., McGeer P. L., Hong J. S., Zhang J. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein // *Glia*. — 2007. — Vol. 55, № 11. — P. 1178-1188.

60. Zocchi E., Usai C., Guida L., Franco L., Bruzzone S., Passalacqua M., De Flora A. Ligand-induced internalization of CD38 results in intracellular Ca^{2+} mobilization: role of NAD⁺ transport across cell membranes // *FASEBJ*. — 1999. — Vol. 13. — P. 273-283.

Сведения об авторах

Малиновская Наталья Александровна — доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: reg.kgtu@gmail.com.

Прокопенко Семен Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru.

Комлева Юлия Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

Панина Юлия Анатольевна — аспирант кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yulia.panina@list.ru.

Пожиленкова Елена Анатольевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, исполняющий директор НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: rozhilenkova@yandex.ru.

Рябконов Роман Владимирович — студент 6 курса, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: r-ryabokon@mail.ru.

Салмина Алла Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© КОТЛОВСКИЙ М. Ю., ПОКРОВСКИЙ А. А., КОТЛОВСКАЯ О. С., ОСЕДКО А. В., ОСЕДКО О. Я., ТИТОВ А. Н., ТИТОВ В. Н., КОТЛОВСКИЙ Ю. В., ТРИФОНОВА О. Ю., ДЫГАЙ А. М.

УДК 575.224.22; 615.272.4.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ТРАНСПОРТЕРА OATP1B1 НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СТАТИНОВ

М. Ю. Котловский¹, А. А. Покровский^{1,2}, О. С. Котловская¹, А. В. Оседко¹, О. Я. Оседко¹, Н. М. Титова², В. Н. Титов³, Ю. В. Котловский¹, О. Ю. Трифонова⁴, А. М. Дыгай⁴

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — д. м. н., проф. Ю. В. Котловский; ²ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет Министерства образования и науки РФ, ректор — акад. РАН Е. А. Ваганов; ³ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, генеральный директор — акад. РАМН Е. И. Чазов; ⁴ФГБУ НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга, директор — акад. РАМН А. М. Дыгай.

Резюме. Важность мембранных транспортеров для фармакокинетики получает все большее признание за последнее десятилетие. Генетические полиморфизмы транспортеров лекарственных средств связаны с межличностными различиями в распределении, эффективности и токсичности фармпрепаратов. В этом научном обзоре рассматриваются современные знания об экспрессии, функционировании белка OATP1B1 и о влиянии полиморфизмов гена OATP1B1 на эффективность и безопасность статинов.

Ключевые слова: OATP1B1, полиморфизм, фармакогенетика, статин.