

10. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, under treatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes // *Vascular Health and Risk Management*. – 2013. – № 9. – P. 617–670.

11. Lee P.S., Poh K.K. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases // *World Journal of Stem Cells*. – 2014. – Vol. 6, №3. – P. 355-366.

12. Pellicia F., Pasceri V., Rosano G., Pristipino C., Roncella A., Specialty G., Pannarale G., Schiariti M., Greco C., Gaudio C. Endothelial progenitor cells predict long-term prognosis in patients with stable angina treated with percutaneous coronary intervention: five-year follow-up of the PROCREATION study // *Circulation journal*. – 2013. – Vol. 77, №7. – P. 1728-1735.

13. Van Craenenbroeck E.M., Van Craenenbroeck A.H., van Ierssel S., Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., Vrints C.J., Conraads V.M. Quantification of circulating CD 34 + /KDR + /CD45dim endothelial progenitor cells: analytical considerations // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167, №5. – P. 1688-1695.

14. Werner N., Kosiol S., Schiegl T., Ahlers P, Walenta K., Link A., Böhm M., Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes // *The New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 353, №10. – P. 999-1007.

15. Yoon J.W., Jang I.H., Heo S.C., Kwon Y.W., Choi E.J., Bae K.H., Suh D.S., Kim S.C., Han S., Haam S., Jung J., Kim K., Ryu S.H., Kim J.H. Isolation of Foreign Material-Free Endothelial Progenitor Cells Using CD31 Aptamer and Therapeutic Application for Ischemic Injury // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, №7. – P. 1-19.

Сведения об авторах

Зимницкая Ольга Викторовна – аспирант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: zvezda_5786@mail.ru.

Малиновская Наталья Александровна – доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, профессор кафедры биологической химии с курсом 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. Железняка, г. 1; тел. 8 (391)2280769; e-mail: reg.kgmu@gmail.com.

Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: stk99@yandex.ru.

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

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

Authors

Zimnitskaya Olga Viktorovna – Postgraduate Student of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of PE, Researcher at Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 906 910 53 31; E-mail: zvezda_5786@mail.ru.

Malinovskaya Natalia Aleksandrovna – Dr.Med.Sc., Professor of the Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Researcher at Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8983 363 79 25; E-mail: reg.kgmu@gmail.ru.

Petrova Marina Mikhailovna – Dr.Med.Sc., Professor, Vice-Rector on Scientific Work, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 (391) 220 06 28; E-mail: stk99@yandex.ru.

Salmina Alla Borisovna – Dr.Med.Sc., Professor, Vice-Rector for Innovative Development and International Activities, Head of the Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Head of the Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 (391) 228 07 69; E-mail: allasalmina@mail.ru.

© КОМЛЕВА Ю. К., МАЛИНОВСКАЯ Н. А., ГОРИНА Я. В., ЛОПАТИНА О. Л., ВОЛКОВА В. В., САЛМИНА А. Б.

УДК 616-092.19

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ CD38 И CD157 В ОЛЬФАКТОРНЫХ ЛУКОВИЦАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ю. К. Комлева, Н. А. Малиновская, Я. В. Горина, О. Л. Лопатина, В. В. Волкова, 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 биологической химии 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.

Цель исследования. Изучение экспрессии молекул CD38 и CD157 в клетках микроглии и астроглии в ольфакторных луковицах головного мозга.

Материалы и методы. Моделирование болезни Альцгеймера осуществляли интрагиппокампальным введением бета-амилоида в CA1 зону головного мозга крыс. Экспрессию маркеров изучали методом непрямой иммуногистохимии.

Результаты. Выявлено увеличение экспрессии CD38 и CD157 в клетках микроглии и астроглии в олифакторных луковицах, что свидетельствует о возможной роли этих НАД⁺-конвертирующих ферментов в нейровоспалении и нейрогенерации.

Заключение. Новые данные об особенностях экспрессии CD38 и CD157 в астроцитах нейрогенных ниш дополняют представления о механизмах развития реактивного глиоза при нейрогенерации.

Ключевые слова: CD38, CD157, нейровоспаление, нейрогенерация.

CD38 AND CD157 EXPRESSION IN THE OLFACTORY BULBS IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

Yu. K. Komleva, N. A. Malinovskaya, Ya. V. Gorina, O. L. Lopatina, V. V. Volkova, A. B. Salmina
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

The aim of the research. To study the expression of CD38 and CD157 molecules in microglial and astroglial cells in the olfactory bulbs.

Materials and methods. Modeling of AD was performed with intrahippocampal administration of beta-amyloid in CA1 zone of rat brain. Expression of the markers was studied with indirect immunohistochemistry.

Results. We found elevated expression of CD38 and CD157 in microglial and astroglial cells suggesting the role of NAD⁺-converting enzymes in the progression of neuroinflammation and neurodegeneration.

Conclusion. The new data about the features of CD157 and CD38 expression in astrocytes of neurogenic niches complete the understanding of the mechanisms of neurodegeneration in the reactive gliosis.

Key words: CD38, CD157, neuroinflammation, neurodegeneration.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции в пожилом возрасте, характеризуется отложением амилоида, синаптической дисфункцией и нейровоспалением. Амилоидные бляшки или мелкие растворимые олигомеры бета-амилоида являются основным патогенным фактором при БА. Персистирующая микроглия/инфильтрирующие макрофаги активируются и накапливаются рядом с отложениями амилоида. Эти клетки могут играть защитную роль при БА, способствуя клиренсу амилоида путем фагоцитоза и продукцией амилоид-деградирующих ферментов [3, 6]. Вместе с тем активированная микроглия также продуцирует ряд провоспалительных медиаторов, включая потенциально нейротоксические медиаторы [8].

Несмотря на многочисленные успехи в понимании патогенеза многих неврологических болезней, мало известно о роли глиальных клеток при острой и хронической нейродегенерации [15]. Известно, что микроглия участвует в поддержании гомеостаза взрослого и развивающегося мозга, обеспечивая локальный иммунный ответ.

С возрастом в микроглии наблюдаются изменения распределения клеток (повышение их числа/плотности, снижение регуляции их распределения и транслокация в новые участки), их морфологии (перинуклеарная цитоплазматическая гипертрофия, ретракция отростков, дистрофия), функционирования (снижение скорости движения, миграции), старческие изменения. Таковую измененную микроглию называют не просто активированной, а дисфункциональной микроглией, которая может блокировать нейрогенез [11].

На роль молекул-кандидатов в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета в иммунокомпетентных клетках

претендуют CD38 и CD157 [13]. CD38 – это мультифункциональная молекула, сочетающая в себе ферментативную и рецепторную активности, играющая важную роль в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции, адгезии и секреции в клетках различных тканей. В мозге экспрессия CD38 обнаруживается в нейронах и глиальных клетках, может иметь мембранную или внутриклеточную локализацию [1]. В клетках центральной нервной системы продукт каталитической активности CD38 – циклическая АДФ-рибоза – играет важную роль в мобилизации кальция из внутриклеточных депо за счет взаимодействия с рианодиновыми рецепторами. Увеличение экспрессии CD38 на клетках нейрональной и глиальной природы – маркер повреждения мозга и дисрегуляции нейрон-астроглиальных взаимодействий в развивающемся и зрелом мозге [14], а также важный участник процессов регуляции социального поведения [2]. Экспрессия CD38 влияет на локальную продукцию цитокинов при повреждении мозга [5]. CD157 – ортолог CD38, обладает, подобно CD38, НАД⁺-гликогидролазной активностью, генерирует циклическую АДФ-рибозу, в иммунокомпетентных клетках находится в комплексе с CD11b и CD18, обеспечивая рецепцию C3 компонента [9], однако функции CD157 в клетках нервной системы при нейровоспалении не изучены.

Некоторые регионы головного мозга очень чувствительны к возрастным и нейродегенеративным изменениям, к ним относятся зубчатая извилина гиппокампа, субкикулум и олифакторные луковицы [4]. До сих пор мало известно об особенностях экспрессии CD38 и CD157 в клетках микроглии.

С учетом изложенного, целью работы стало изучение экспрессии молекул CD38 и CD157 на клетках микроглии и астроглии в олифакторных луковицах головного мозга.

Материалы и методы

Животные. Крысы линии Wistar, самцы, в возрасте 7 месяцев. Опытная группа (экспериментальная болезнь Альцгеймера – БА) после введения β -амилоида 1-42 (Sigma-Aldrich, USA) в СА1 зону гиппокампа билатерально по 5 мкл по стереотаксическим координатам ML $\pm 2,2$ мм, в AP $-3,0$ мм, DV $-2,8$ мм, контрольная группа ложно-оперированных животных (ЛО) (после введения растворителя для бета-амилоида – фосфатно-солевого буфера (Sigma-Aldrich, USA)). Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре $21 \pm 1^\circ\text{C}$ и регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проводятся в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС).

Моделирование БА осуществляли интрагиппокампальным введением бета-амилоида по стереотаксическим координатам мозга в СА1 зону по стереотаксическим координатам ML $\pm 2,2$ мм, в AP $-3,2$ мм, в DV $-2,5$ мм. Бета-амилоид 1-42 (Sigma-Aldrich, USA) растворяли в фосфатно-солевом буфере до концентрации 2 мкг/мкл с последующей агрегацией в термостате при 37°C в течение 7 дней. 5 мкл амилоида было введено с каждой стороны гиппокампа в СА1 зону [10]. Для миорелаксации использовали ксилазин в дозе 1 мл/кг веса животного, анестезию проводили интраперитонеальным введением 5% хлоралгидрата из расчета 0,35 мг/кг веса животного. Хирургический уровень анестезии сохранялся от 45 мин до 1 ч. После проверки болевой чувствительности, оценки частоты дыхания и сердечных сокращений и уверенности в безболезненности и отсутствии страдания животного, крысу фиксировали в стереотаксической рамке (Narishige, Япония).

Верификацию отложения амилоида в ткани головного мозга при применении указанной модели осуществили окраской Тиофлавином S. После введения амилоида в ткани головного мозга наблюдались флуоресцирующие амилоидные бляшки зеленого цвета.

Иммуногистохимическое исследование. На 14-й день после моделирования БА осуществляли транскардиальную перфузию 4% параформальдегидом (PFA) с последующим забором головного мозга. Мозг фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, после чего погружали в 20% раствор сахарозы. С помощью вибратора Thermo Scientific Microm HM 650 изготавливали срезы толщиной 50 мкм. Изучали экспрессию маркеров методом непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов. Изучали экспрессию маркеров CD38 и CD157 в клетках микроглии методом непрямой иммуногистохимии [7]. Окрасивание срезов проводили в 12 луночных планшетах. После промывки в PBS, срезы блокировали блокирующим раствором, содержащим 3% бычий сывороточный альбумин (BSA) (Sigma-Aldrich, USA) 1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich, USA) в PBS (Sigma-Aldrich, USA) в течение 1 ч при ком-

натной температуре. После этого инкубировали 18 ч при $+4^\circ\text{C}$ с первичными антителами CD38 1:1000 (Santa Cruz Biotechnology, sc-7049), rabbit anti-Bone marrow stromal cell antigen 1 antibody CD157 1:1000 (Abcam, ab137718), с 3% BSA в PBS и 0,2% Triton X-100. После инкубации с первичными антителами, срезы промывали в PBS с 0,1% Triton X-100 и инкубировали со вторичными антителами Alexa Conjugated antibody в разведении 1:1000 в течение 2 ч при комнатной температуре при постоянном покачивании. После этого срезы промывали в PBS с 0,1% Triton X-100. После этого срезы из 12-луночных планшетов перемещали на стекла. В монтирующую жидкость Fluoromount Aqueous Mounting Medium (Sigma-Aldrich, USA) добавляли DAPI (4',6-Diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride – Sigma-Aldrich, USA) для окраски ядер. Изображения получали с помощью конфокального микроскопа Olympus FV 10i. В срезах головного мозга был подсчитан процент колоколизации CD38 и CD157 в клетках микроглиальной природы в ольфакторной луковице. Оценивали пять полей зрения для каждой области.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета анализа программы MS Excel 2010. В пределах каждой выборки определяли среднее арифметическое и ошибку среднего. Статистический анализ для малых непараметрических выборок включал тест Манна-Уитни для оценки сравнение средних осуществляли с помощью Т-теста при уровне значимости $p < 0,05$. Все результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

Результаты и обсуждение

Достаточно много внимания было уделено изучению роли CD38 в микроглиальных клетках гиппокампа при БА [3]. Однако меньше внимания было привлечено к исследованию экспрессии данного маркера в обонятельных луковицах, являющихся нейрогенными нишами и обеспечивающими важные этапы нейрогенеза в развивающемся и зрелом мозге. При исследовании экспрессии CD38 в клетках микроглии (MAC-1, CD18/CD11b-иммунопозитивные клетки) мы не выявили достоверных различий ($p = 0,25$), хотя наблюдали тенденцию к увеличению экспрессии CD38 клетками микроглии при нейродегенерации в ольфакторных луковицах по сравнению с ложно-оперированными животными (табл. 1). Это свидетельствует о том, что CD38, экспрессируемый на клетках микроглии, может являться маркером повреждения мозга, однако, вероятнее всего, не является важным для проявления активности клеток микроглии при нейровоспалении, как это можно было бы ожидать [12]. Вместе с тем, нами выявлено значимое увеличение экспрессии CD38 в S100beta+ клетках ($11,83 \pm 2,04$) в сравнении с ложно-оперированными животными ($5,27 \pm 0,69$) ($p = 0,014$). Таким образом, увеличение экспрессии CD38 на клетках астроглиальной природы в ольфакторных луковицах демонстрирует

возможную роль этой молекулы в развитии реактивного астроглиоза при нейровоспалении.

Таблица 1
Количество CD38–экспрессирующих клеток (%) олифакторной луковицы в экспериментальных группах

Группы животных	Микроглия (MAC-1, CD18/CD11b)
Нейродегенерация	10,0±2,77
Ложная операция	5,96±1,31
Уровень значимости	p=0,25

В противоположность зарегистрированным особенностям экспрессии CD38, мы обнаружили значимое увеличение экспрессии CD157 клетками микроглии при нейродегенерации в олифакторных луковицах по сравнению с контрольной группой ложно-оперированных животных (p=0,027) (табл. 2). Также достоверное увеличение экспрессии CD157 было зафиксировано на астроцитах, экспрессирующих GFAP, при нейродегенерации (5,74±1,45) по сравнению с группой контроля (1,03±0,39) (p=0,05). В S100бета+ астроцитах экспрессия CD157 имела лишь тенденцию к увеличению (p=0,086).

Таблица 2
Количество CD157–экспрессирующих клеток (%) олифакторной луковицы в экспериментальных группах.

Группы животных	Микроглия (MAC-1, CD18/CD11b)
Нейродегенерация	4,12±1,52
Ложная операция	0,72±0,38
Уровень значимости	p=0,027

Таким образом, для развития нейровоспаления в олифакторных луковицах при экспериментальной болезни Альцгеймера характерно увеличение экспрессии CD38 и CD157 на клетках астроглиальной природы и увеличение экспрессии CD157 на клетках микроглии. S100бета+ астроциты представляют собой субпопуляцию протоплазматических астроглиальных клеток, активных в нейроваскулярной единице, тогда как GFAP+ астроциты актуальны для развития реактивного астроглиоза и формирования глиального «рубца» в участке повреждения головного мозга. В связи с этим, увеличение экспрессии двух НАД+ -конвертирующих ферментов – CD38 и CD157 – преимущественно на клетках астроглии свидетельствует о вовлеченности двух субпопуляций астроцитов в развитие нейровоспаления в олифакторных луковицах. Ранее мы установили, что именно s100бета-иммунопозитивные астроциты в пределах нейрогенных ниш реагируют на стимуляцию репаративного нейрогенеза, причем это не сопровождается увеличением количества клеток радиальной глии, что является причиной неэффективного нейрогенеза и нарушения миграции клеток-предшественников при

экспериментальной болезни Альцгеймера. Новые данные об особенностях экспрессии CD38 и CD157 в астроцитах нейрогенных ниш дополняют представления о механизмах развития реактивного глиоза при нейродегенерации.

Заключение

Нейродегенерация при экспериментальной болезни Альцгеймера сопровождается явлениями реактивного глиоза (активация клеток микроглии и астроглии) с увеличением экспрессии CD38 и CD157 на клетках микроглиальной и астроглиальной природы в олифакторных луковицах.

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

Литература

- 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 глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции // Вестник РАМН. – 2012. – № 10. – С. 29-37.
- Akther S., Korshnova N., Zhong J., Liang M., Cherepanov S. M., Lopatina O., Komleva Y. K., Salmina A. B., Nishimura T., Fakhrol A. A., Hirai H., Kato I., Yamamoto Y., Takasawa S., Okamoto H., Higashida H. CD38 in the nucleus accumbens and oxytocin are related to paternal behavior in mice // Mol. Brain. – 2013. - 6:41. doi: 10.1186/1756-6606-6-41.
- Blacher E., Dadali T., Bepalko A., Hauptenthal V. J., Grimm M. O., Hartmann T., Lund F. E., Stein R., Levy A. Alzheimer's disease pathology is attenuated in a CD38-deficient mouse model // Ann. Neurol. – 2015. – Vol. 78. – P. 88-103.
- Braak H., Del Tredici K., Rb U., de Vos R. A., Jansen Steur E. N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiol. Aging. – 2003. – Vol. 24. – P. 197-211.
- 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. – e19046.
- El Khoury J., Toft M., Hickman S. E., Means T. K., Terada K., Geula C., Luster A. D. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 432-438.
- ncinas J. M., Enikolopov G. Identifying and Quantitating Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Brain // Methods Cell Biol. – 2008. – Vol. 85. – P. 243–272.
- Kettenmann H., Hanisch U. K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91. – P. 461-553.
- Lavagno L., Ferrero E., Ortolan E., Malavasi F., Funaro A. CD157 is part of a supramolecular complex with CD11b/CD18

on the human neutrophil cell surface // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2007. – Vol.21. – P. 5-11.

10. Li X., Yuan H. F., Quan Q. K., Wang J. J., Wang N. N., Li M. Scavenging effect of Naoerkang on amyloid beta-peptide deposition in the hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease // *Chin J. Integr. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 847-853.

11. Luo X. G., Chen S. D. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease // *Transl Neurodegener.* – 2012. – Vol. 1. – P. 1-13.

12. 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. – P. 714-719.

13. Malavasi F., Deaglio S., Ferrero E., Funaro A., Sancho J., Ausiello C. M., Ortolan E., Vaisitti T., Zubiaur M., Fedele G., Aydin S., Tibaldi E. V., Durelli I., Lusso R., Cozno F., Horenstein A. L. CD38 and CD157 as receptors of the immune system: a bridge between innate and adaptive immunity // *Mol. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 334-341.

14. Salmina A. B., Okuneva O. S., Malinovskaya N. A., Taranushenko T. E., Morgun A. V., Mantorova N. S., Mikhutkina S. V. NAD⁺-dependent mechanisms of disturbances of viability of brain cells during acute period of hypoxic-ischemic perinatal injury // *Neurochem. J.* – 2008. – Vol. 2-3. – P. 215-221.

15. Verkhratsky A., Olabarria M., Noristani H. N., Yeh C. Y., Rodriguez J. J. Astrocytes in Alzheimer's disease // *Neurotherapeutics.* – 2010. – Vol. 7. – P. 399-412.

References

1. Salmina A.B., Inzhutova A.I., Morgun A.V., Okuneva O.S., Malinovskaia 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 // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* – 2012. – Vol. 10. – P. 29-37.

2. Akther S., Korshnova N., Zhong J., Liang M., Cherepanov S. M., Lopatina O., Komleva Y. K., Salmina A. B., Nishimura T., Fakhrol A. A., Hirai H., Kato I., Yamamoto Y., Takasawa S., Okamoto H., Higashida H. CD38 in the nucleus accumbens and oxytocin are related to paternal behavior in mice // *Mol. Brain.* – 2013. - 6:41. doi: 10.1186/1756-6606-6-41.

3. Blacher E., Dadali T., Bepalko A., Hauptenthal V. J., Grimm M. O., Hartmann T., Lund F. E., Stein R., Levy A. Alzheimer's disease pathology is attenuated in a CD38-deficient mouse model // *Ann. Neurol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 88-103.

4. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R. A., Jansen Steur E. N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* – 2003. – Vol. 24. – P. 197-211.

5. 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. – e19046.

6. El Khoury J., Toft M., Hickman S. E., Means T. K., Terada K., Geula C., Luster A. D. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 432-438.

7. Encinas J. M., Enikolopov G. Identifying and Quantitating Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Brain // *Methods Cell Biol.* – 2008. – Vol. 85. – P. 243–272.

8. Kettenmann H., Hanisch U. K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 461-553.

9. Lavagno L., Ferrero E., Ortolan E., Malavasi F., Funaro A. CD157 is part of a supramolecular complex with CD11b/CD18 on the human neutrophil cell surface // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2007. – Vol.21. – P. 5-11.

10. Li X., Yuan H. F., Quan Q. K., Wang J. J., Wang N. N., Li M. Scavenging effect of Naoerkang on amyloid beta-peptide deposition in the hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease // *Chin J. Integr. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 847-853.

11. Luo X. G., Chen S. D. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease // *Transl. Neurodegener.* – 2012. – Vol. 1. – P. 1–13.

12. 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. – P. 714-719.

13. Malavasi F., Deaglio S., Ferrero E., Funaro A., Sancho J., Ausiello C. M., Ortolan E., Vaisitti T., Zubiaur M., Fedele G., Aydin S., Tibaldi E. V., Durelli I., Lusso R., Cozno F., Horenstein A. L. CD38 and CD157 as receptors of the immune system: a bridge between innate and adaptive immunity // *Mol. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 334-341.

14. Salmina A. B., Okuneva O. S., Malinovskaya N. A., Taranushenko T. E., Morgun A. V., Mantorova N. S., Mikhutkina S. V. NAD⁺-dependent mechanisms of disturbances of viability of brain cells during acute period of hypoxic-ischemic perinatal injury // *Neurochem. J.* – 2008. – Vol. 2-3. – P. 215-221.

15. Verkhratsky A., Olabarria M., Noristani H. N., Yeh C. Y., Rodriguez J. J. Astrocytes in Alzheimer's disease // *Neurotherapeutics.* – 2010. – Vol. 7. – P. 399-412.

Сведения об авторах

Комлева Юлия Константиновна – кандидат медицинских наук, 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. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yuliakotleva@mail.ru.

Малиновская Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор 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. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2280769; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Горина Яна Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, 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. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: yana_20@bk.ru.

Лопатина Ольга Леонидовна – кандидат биологических наук, 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. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: ol.lopatina@gmail.com.

Волкова Виктория Викторовна – студентка 4 курса педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8 (391) 2280769; e-mail: volkova.viktoria8@yandex.ru.

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

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

Malinovskaya Natalia Aleksandrovna – Dr.Med.Sc., Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Gorina Yana Valeryevna – Cand.Pharm.Sc., Associate Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: yana_20@bk.ru.

Lopatina Olga Leonidovna – Cand.Biol.Sc., Associate Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: ol.lopatina@gmail.com.

Volkova Victoria Viktorovna – Student of 4th year of pediatric faculty of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: volkova.viktoria8@yandex.ru.

Salmina Alla Borisovna – Dr.Med.Sc., Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: allasalmina@mail.ru.

Authors

Komleva Yulia Konstantinovna – Cand.Med.Sc., Associate Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

© УСПЕНСКАЯ Ю. А., МАЛИНОВСКАЯ Н. А., ВОЛКОВА В. В., ПАНИНА Ю. А., ФРОЛОВА О. В., САЛМИНА А. Б.
УДК 616-092.19

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю. А. Успенская, Н. А. Малиновская, В. В. Волкова, Ю. А. Панина, Р. В. Рябоконе, О. В. Фролова, 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 биологической химии 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.

Цель исследования. Сравнение особенностей развития неврологической дисфункции после перинатальной гипоксии головного мозга и стресса раннего периода жизни у экспериментальных животных.

Материалы и методы. У крысят обоего пола возрастом 1-120 дней с моделями стресса раннего периода жизни и перинатальной гипоксии проводили оценку физического развития, неврологической дисфункции по шкале NSS, когнитивного дефицита в тесте «водный лабиринт Морриса», статистический анализ проводили с помощью T-теста.

Результаты. При оценке развития и нейропсихологического статуса экспериментальных животных выявлены значимые изменения физического развития крысят при стрессе раннего периода жизни и неонатальной гипоксии, проявления неврологического дефицита при гипоксии в возрасте 7 дней и при стрессе раннего периода жизни в возрасте 14 дней, тенденция к увеличению когнитивной дисфункции при гипоксии и стрессе до 42 дня постнатального развития.

Заключение. Ранние нарушения неврологического статуса, физического развития и когнитивной дисфункции преобладают у животных с перинатальной гипоксией, тогда как отсроченные – у животных, перенесших стресс раннего периода жизни.

Ключевые слова: неврологическая дисфункция, перинатальная гипоксия, стресс раннего периода жизни.

DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DEFICIT AFTER PERINATAL HYPOXIA AND EARLY LIFE STRESS IN LABORATORY ANIMALS

Yu.A. Uspenskaya, N.A. Malinovskaya, V.V. Volkova, Yu.A. Panina, R.V. Ryabokon, O.V. Frolova, A.B. Salmina
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky