

# ПРОФИЛАКТИКА ПОСТИШЕМИЧЕСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПУТЕМ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ АДФ-РИБОЗИЛЦИКЛАЗЫ В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (экспериментальное исследование)

А. А. Фурсов, А. Б. Салмина, С. В. Михуткина, Л. Д. Зыкова,  
Н. А. Малиновская, А. В. Моргун, Д. И. Лалетин, М. А. Фурсов,  
Г. В. Юдин, Н. А. Шнайдер, С. В. Шахмаева\*

ГОУ ВПО Красноярская государственная медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Красноярск

\* Центральный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого, Красногорск, Московская область

## Prevention of Postischemic Neurological Deficit by Modulating the Cerebral Cell Expression of ADP-Ribosyl Cyclase (Experimental Study)

A. A. Fursov, A. B. Salmina, S. V. Mikhutkina, L. D. Zykova, N. A. Malinovskaya, A. V. Morgun,  
D. I. Laletin, M. A. Fursov, G. V. Yudin, N. A. Shnayder, S. V. Shakhmaeva\*

Krasnoyarsk State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development, Krasnoyarsk,

\*A. A. Vishnevsky Central Clinical Hospital, Krasnogorsk

**Цель исследования.** Изучение механизма нарушения электровозбудимости и жизнеспособности клеток нейрональной природы, ассоциированного с изменением активности АДФ-рибозилциклазы, при ишемическом повреждении головного мозга, а также возможности патогенетической коррекции этих нарушений. **Материалы и методы.** Моделирование острой ишемии головного мозга *in vivo* осуществлялось перевязкой под общей анестезией правой общей сонной артерии на белых беспородных крысах-самцах. В течение 3 дней до унилатеральной экстравазальной окклюзии общей сонной артерии млекопитающему вводили внутривентриально препарат гамма-интерферона в дозе 5000 МЕ/кг массы, 1 раз в сутки. Активность АДФ-рибозилциклазы оценивалась флуориметрическим методом. Детекция CD38 в клетках головного мозга осуществлялась иммуногистохимически. Оценка степени выраженности неврологической симптоматики осуществлялась с использованием международной шкалы NSS для лабораторных животных. Регистрация когнитивной дисфункции у лабораторных животных осуществлялась с использованием стандартного теста — водного лабиринта Морриса. Оценка достоверности различий осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента и *T*-теста, с помощью программ STATISTICA v. 6.0 [StatSoft-Russia, 1999] и BIOSTATISTICA. **Результаты.** В динамике ишемии головного мозга происходили изменения активности и экспрессии АДФ-рибозилциклазы/CD38 в клетках нейрональной и глиальной природы, ассоциированные с нарастанием неврологического и когнитивного дефицита. Нейропротективный эффект и профилактика постишемической когнитивной дисфункции достигались использованием гамма-интерферона как модулятора экспрессии CD38/АДФ-рибозилциклазы в клетках мозга. **Ключевые слова:** ишемия, мозг, АДФ-рибозилциклаза/CD38, интерферон, когнитивная дисфункция.

**Objective:** to study the mechanism that is responsible for impaired neuronal cell electroexcitability and viability, which is associated with modification of ADP-ribosyl cyclase in cerebral ischemic lesion, as well as the possibilities of pathogenetically correcting these disorders. **Materials and methods.** Acute cerebral ischemia was simulated *in vivo* on noninbred albino male rats, by ligating the right common carotid artery under general anesthesia.  $\gamma$ -Interferon was intraperitoneally administered to the mammal in a dose of 5000 IU/kg body weight once daily for 3 days until unilateral extravasal occlusion of the common carotid artery occurred. The activity of ADP-ribosyl cyclase was evaluated by the fluorometric technique. CD38 expression in the brain cells was immunohistochemically detected. The severity of neurological symptoms was evaluated using the international NSS scale for laboratory animals. Cognitive dysfunction was recorded employing the standard test — the Morris water maze. The validity of differences was assessed by Student's *t*-test and *T*-test, by applying STATISTICA version 6.0 (StatSoft-Russia, 1999) and BIOSTATISTICA programs. **Results.** Progressive neurological and cognitive deficit-induced changes occurred in the activity and expression of ADP-ribosyl cyclase/CD38 in the neuronal and glial cells in the course of brain ischemia. Neuroprotection and prevention of postischemic cognitive dysfunction were achieved by the use of  $\gamma$ -interferon as a modifier of the brain cell expression of CD38/ADP-ribosyl cyclase. **Key words:** ischemia, brain, ADP-ribosyl cyclase/CD38, interferon, cognitive dysfunction.

Развитие моторной, сенсорной и когнитивной недостаточности — основные проявления постишемичес-

кой нейрональной дисфункции. В механизмах развития когнитивного дефицита значительная роль отводится

нейрональной дисфункции, связанной с нарушением процессов синаптической пластичности, индукции запрограммированной гибели нейронов и глиальных клеток, механизмов синтеза, секреции и рецепции нейротрансмиттеров. Нарушения памяти и других когнитивных функций оказывают клинически значимое влияние на поведение и повседневную активность людей, перенесших острое ишемическое повреждение головного мозга. Вместе с тем, до сих пор не существует удовлетворительного лечения и профилактики когнитивного дефицита, индуцированного ишемией.

Известны различные способы профилактики и лечения ишемического повреждения головного мозга, например, путем использования ингибиторов поли(АДФ-рибозил)полимеразы [1, 2], препаратов стероидных гормонов (эстроген) [3], лигандов периферических бензодиазепиновых рецепторов [4], лигандов аденозиновых рецепторов [5], интрацеребральной трансплантации гемопоэтических клеток [6]. Вместе с тем, разработка принципиально новых подходов к профилактике и коррекции ишемического повреждения головного мозга, основанных на понимании субклеточных механизмов развития нейрональной дисфункции, является актуальной задачей патофизиологии, нейробиологии, реаниматологии, неврологии.

В числе факторов, определяющих чувствительность клеток к действию повреждающих факторов, в том числе ишемии — метаболизм никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>) и состояние внутриклеточного гомеостаза кальция [7]. НАД<sup>+</sup> функционирует не только в качестве кофермента, но и субстрата для ряда НАД<sup>+</sup>-конвертирующих ферментов. Метаболизм НАД<sup>+</sup> в клетках нейрональной природы строго регулируется [8, 9], состояние пула внутриклеточного НАД<sup>+</sup> влияет на метаболическую активность, репликацию и репарацию ДНК, устойчивость к окислительному стрессу, электровозбудимость нейронов [10]. Уровень НАД<sup>+</sup> в нейронах определяется активностью НАД<sup>+</sup>-синтезирующих ферментов, НАД<sup>+</sup>-регенерирующих метаболических путей, а также НАД<sup>+</sup>-конвертирующих ферментов, в числе которых — АДФ-рибозилциклаза/CD38, катализирующая образование циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и адениндинуклеотидфосфата никотиновой кислоты, выполняющих функцию мобилизаторов кальция из внутриклеточных депо, а также модуляторов активности калиевых ионных каналов М-типа [11–16]. В клетках центральной нервной системы CD38 может выполнять роль сенсора и регулятора внутриклеточного гомеостаза НАД<sup>+</sup> [10].

Цель работы — исследование механизма нарушения электровозбудимости и жизнеспособности клеток нейрональной природы, ассоциированного с изменением активности АДФ-рибозилциклазы, при ишемическом повреждении, а также возможности патогенетической коррекции этих нарушений.

## Материалы и методы

Моделирование острой ишемии головного мозга *in vivo* осуществлялось на белых беспородных крысах-самцах, массой

220–240 г ( $n=250$ ), содержащихся в стандартных условиях вивария, с соблюдением правил гуманного обращения с животными. Эффект профилактики когнитивной дисфункции при введении гамма-интерферона оценивали на модели крыс с острой ишемией головного мозга, вызванной экстравазальной унилатеральной окклюзией общей сонной артерии. Эта модель соответствует нарушению когнитивных функций при cerebrovasкулярной патологии, кардиохирургических и сосудистых вмешательствах.

Коррекция постишемической когнитивной дисфункции осуществлялась следующим образом: в течение 3-х дней до проведения экстравазальной унилатеральной окклюзии общей сонной артерии экспериментальным животным внутривентрикулярно вводили раствор гамма-интерферона из расчета 5000 МЕ/кг массы, 1 раз в сутки, как модулятора экспрессии АДФ-рибозилциклазы/CD38 в ткани головного мозга.

Оценку неврологического статуса у животных осуществляли по стандартной шкале международной NSS для лабораторных животных (крыс) для уточнения степени выраженности неврологического дефицита функций в раннем (остром и подостром) постишемическом периоде. Шкалу градуировали от 0 (нормальный неврологический статус) до 18 баллов (максимальный неврологический дефицит).

Регистрацию когнитивной дисфункции у лабораторных животных осуществляли с использованием стандартного теста — водного лабиринта Морриса.

Детекцию CD38 в клетках головного мозга осуществляли в замороженных фиксированных срезах головного мозга по стандартному протоколу иммуногистохимического исследования с использованием антител к CD38 («Сорбент», Москва).

Активность АДФ-рибозилциклазы в гомогенатах ткани мозга осуществляли спектрофлуориметрическим методом с использованием никотинамидгуанидинуклеотида в качестве флуорогенного субстрата.

Статистический анализ полученных результатов включал методы статистического описания и проверки статистических гипотез. При условии соответствия нормальному закону распределения оценку достоверности различий осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента и Т-теста. Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA v. 6.0 [StatSoft-Russia, 1999] и BIOSTATISTICA.

## Результаты и обсуждение

Анализ неврологического статуса экспериментальных животных по стандартной шкале NSS подтвердил эффективность используемой модели для достижения эффекта острой ишемии полушария головного мозга и последующего развития неврологической дисфункции. Через 24 часа после односторонней экстравазальной окклюзии ОСА у крыс экспериментальной группы был зарегистрирован синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм) и оптико-пирамидный синдром в виде амблиопии на ипсилатеральной окклюзии ОСА стороне в сочетании с контралатеральным центральным гемипарезом и гемигипестезией. Выявленность постишемического неврологического дефицита (по шкале NSS) у наблюдаемых нами животных была умеренной, и в 60% наблюдений сопровождалась нарушением моторной функции, в 90% — нарушениями координации движений (динамической и статической атаксией). Негрубое, статистически значимое нарастание выраженности неврологического дефицита прослеживалось в течение первых 48 часов после проведения

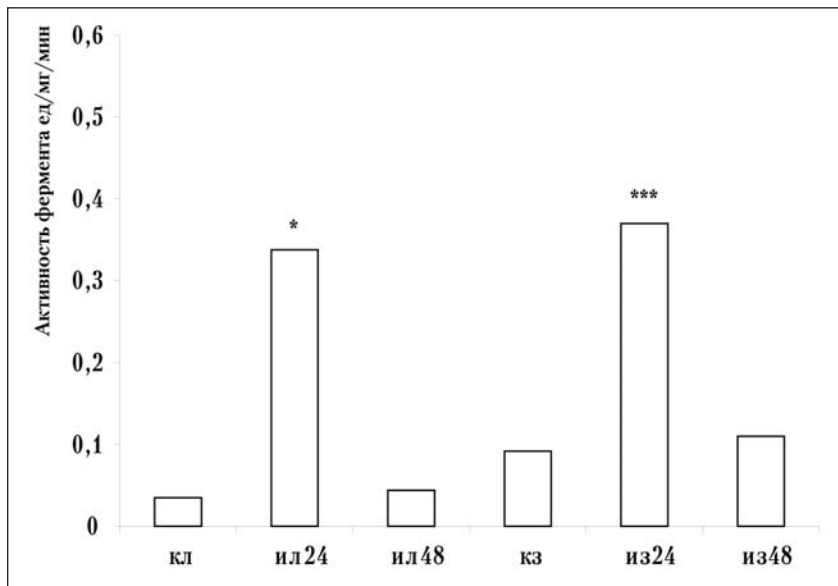


Рис 1. Активность АДФ-рибозилциклазы/CD38 в ткани головного мозга крыс при ишемии (по оси ординат – активность фермента в ед/мг белка/мин).

Обозначения: кл – контроль (лобная область); ил24 – ишемия (лобная область), 24 часа; ил48 – ишемия (лобная область), 48 часов; кз – контроль (затылочная область); ил24 – ишемия (затылочная область), 24 часа; ил48 – ишемия (затылочная область), 48 часов. Достоверность отличий по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ .

эксперимента ( $p < 0,01$ ), после чего состояние наблюдаемых стабилизировалось.

Появление негрубой (статистически незначимой) когнитивной дисфункции было отмечено через 24 часа после односторонней экстравазальной окклюзии ОСА лишь у 20% крыс ( $p > 0,05$ ). Однако, спустя 48 часов после окклюзии было зарегистрировано статистически значимое нарастание постиншемической когнитивной дисфункции у 40% животных ( $p < 0,001$ ), при этом нами отмечена тенденция к неуклонному прогрессированию когнитивных расстройств в виде нарушений краткосрочной и долгосрочной памяти, обучаемости у подавляющего большинства наблюдаемых крыс в подостром постиншемическом периоде ( $p < 0,01$ ): через 168 часов (7 суток) после окклюзии постиншемическая когнитивная дисфункция была выявлена у 70% животных, что, вероятно, обусловлено запуском отсроченной нейрональной гибели (апоптоза) после эпизода фокальной острой ишемии головного мозга.

Мы обнаружили, что в ткани головного мозга в зоне ишемии регистрируются динамические изменения активности АДФ-рибозилциклазы/CD38, при этом наблюдаются однонаправленные изменения ферментативной активности в лобной и затылочной областях пораженного полушария. Так, к 24-му часу острой ишемии у животных было зарегистрировано достоверное увеличение активности АДФ-рибозилциклазы в обеих зонах пораженного полушария ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  в лобной и затылочной областях, соответственно, по сравнению с контролем), тогда как к 48-му часу периода ишемии мы обнаружили уменьшение активности фермента до исходного уровня (рис. 1).

Анализ экспрессии CD38 в препаратах, полученных из обеих

тестируемых зон головного мозга, показал сопоставимое количество CD38+ клеток как в лобной, так и в затылочной областях ( $17,4 \pm 7,4$  и  $16,8 \pm 6,5$ , соответственно). Иммунопозитивный материал располагался преимущественно диффузно в цитоплазме клеток, регистрировался в перикардиальной области, а также по ходу отростков нервных клеток, что соответствует литературным данным об особенностях экспрессии CD38 в клетках головного мозга [17–19]. В динамике ишемического поражения головного мозга было зафиксировано изменение экспрессии CD38. В частности, мы обнаружили достоверное увеличение количества CD38+ клеток в затылочной и лобной областях мозга к 24-му часу постиншемического периода. При этом характер распределения иммунопозитивного материала в клетках существенно не менялся. К 48-му часу после экспериментальной окклюзии общей сонной артерии мы зарегистрировали нарастание количества клеток, экспрессирующих CD38 диффузно в цитоплазме и пери-

Таблица 1

Изменение экспрессии CD38 в клетках головного мозга после экстравазальной унилатеральной окклюзии общей сонной артерии

№	Серия	CD38+ клетки
1	Контроль (лобная область)	17,40±3,31
2	Ишемия, 24 ч (лобная область)	50,00±5,40****
3	Ишемия, 48 ч (лобная область)	37,75±2,08**
4	Контроль (затылочная область)	16,80±2,90
5	Ишемия, 24 ч (затылочная область)	39,80±7,55***
6	Ишемия, 48 ч (затылочная область)	50,80±8,71****
7	Ишемия, 24 ч + Интерферон (лобная область)	57,5±1,39
8	Ишемия, 48 ч + Интерферон (лобная область)	48,75±4,00** (по сравнению с серией 3)
9	Ишемия, 24 ч + Интерферон (затылочная область)	58,50±4,54** (по сравнению с серией 5)
10	Ишемия, 48 ч + Интерферон (затылочная область)	44,00±3,71

Примечание. Достоверность отличий по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 2

## Состояние когнитивных функций у крыс в остром и подостром постишемическом периоде

	До эксперимента (1-я контрольная подгруппа)	Через 24 ч после ишемии (1-я сопоставимая подгруппа)	<i>p</i>
<i>M</i> ± <i>SD</i>	32,6±29,1	18,2±13,6	<i>p</i> <0,05
Медиана	10	12	
95% ДИ	9–17	10–29	

**Примечание.** *p* – различия между состоянием когнитивных функций у лабораторных животных за 24 часа до (контроль) и через 24 часа после проведения односторонней экстравазальной окклюзии ВСА на фоне предшествующего введения интерферона.

Таблица 3

## Состояние когнитивных функций у крыс в остром и подостром постишемическом периоде

	До эксперимента (2-я контрольная подгруппа)	Через 48 ч после ишемии (2-я сопоставимая подгруппа)	<i>p</i>
<i>M</i> ± <i>SD</i>	76,4±59,8	43,6±26,7	<i>p</i> <0,05
Медиана	120	37	
95% ДИ	16–120	7–49	

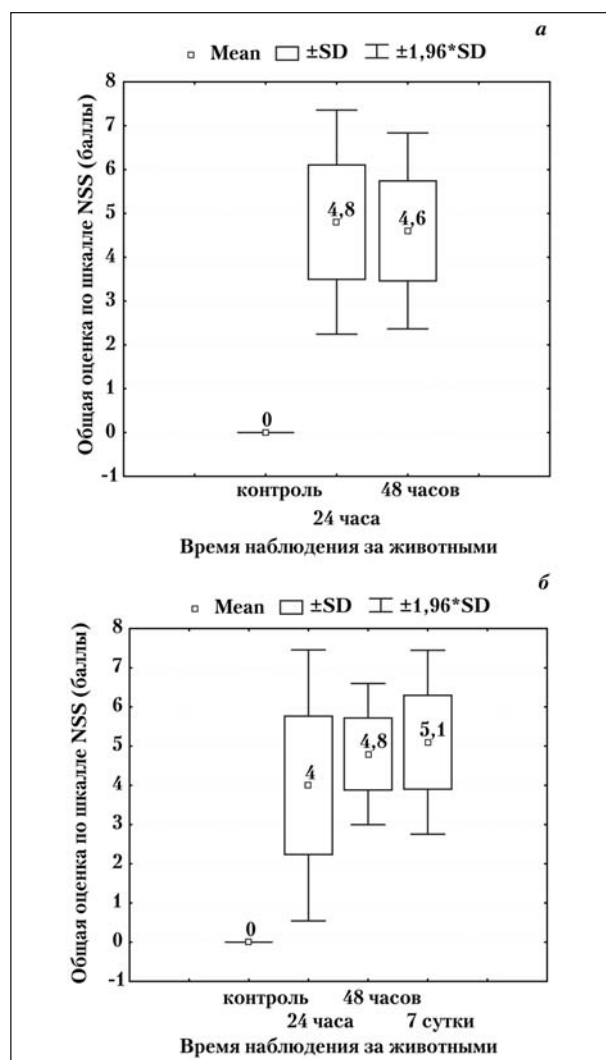
**Примечание.** *p* – различия между состоянием когнитивных функций у лабораторных животных за 24 часа до (контроль) и через 48 часов после проведения односторонней экстравазальной окклюзии ВСА на фоне предшествующего введения интерферона.

нуклеарно, а также по ходу отростков. При этом степень увеличения экспрессии фермента в лобной и затылочной областях головного мозга не отличалась. При использовании гамма-интерферона в дозе 5000 МЕ/кг массы и при режиме введения в течение 3-х дней, предшествующих операции, 1 раз в сутки, мы обнаружили, что в течение первых 24-х часов он достоверно увеличивал экспрессию CD38 в клетках головного мозга животных, перенесших экстравазальную окклюзию общей сонной артерии (табл. 1).

Таким образом, гамма-интерферон в использованном нами протоколе является модулятором экспрессии CD38 в клетках головного мозга, что явилось основанием для его тестирования в качестве корректора постишемического когнитивного дефицита, ассоциированного с изменением экспрессии/активности НАД<sup>+</sup>-метаболизирующего фермента – АДФ-рибозилциклазы.

Анализируя данные о выраженности неврологического дефицита и его динамики в течение первых 48 часов после односторонней экстравазальной окклюзии ОСА и введения с нейропротективной целью интерферона, мы отметили стабилизацию неврологического статуса и тенденцию к уменьшению неврологического дефицита через 48 часов после проведения эксперимента (рис. 2, а), что статистически значимо опережало скорость стабилизации неврологического статуса у животных (рис. 2, б), которым при сходных условиях эксперимента не вводились препараты с нейропротективной целью (*p*<0,05).

При динамической оценке состояния когнитивных функций была также отмечена положительная динамика (рис. 2, табл. 2, табл. 3). Статистически значимой когнитивной дисфункцией через 24 часа и через 48 часов после односторонней экстравазальной окклюзии ОСА и введения интерферона у наблюдаемых крыс не отмечено (*p*<0,05), что может свидетельствовать об эффекте интерферона как нейропротективного агента при постишемической когнитивной дисфункции.



**Рис 2.** Состояние неврологического статуса у лабораторных животных (крыс) в остром и подостром постишемическом периоде после односторонней экстравазальной окклюзии общей сонной артерии.

**а** – при использовании интерферона; **б** – без применения лекарственных препаратов с нейропротективной целью.

## Заключение

Полученные нами данные расширяют существующие представления о роли АДФ-рибозилциклазы в регуляции электровозбудимости и выживаемости клеток нейрональной и глиальной природы в физиологических и патологических условиях, а также клеточно-молекулярных механизмах повреждения нейронов при ишемии, уточняют патогенетическую роль нарушения экспрессии и активности CD38/АДФ-рибозилциклазы в развитии нейрональной дисфункции, индуцированной ишемическим повреждением головного мозга.

Мы впервые обнаружили нейропротективный эффект гамма-интерферона при ишемическом поражении головного мозга, ассоциированный с модуляцией экспрессии CD38. До сих пор продукция и активность этого цитокина рассматривалась преимущественно с позиции патогенеза вирусных нейроинфекций [20] и лишь единичные публикации касались влияния интерферона на процессы электровозбудимости нейронов. В литературе есть незначительное количество данных о роли интерферона в ишемическом поражении центральной нервной системы, в частности, оценивается негативный характер влияния гамма-интерферона при ишемическом поражении головного мозга и приводятся данные об отсутствии

нейропротективного эффекта бета-интерферона в экспериментальной модели ишемии головного мозга [21, 22]. Известно, что в различных регионах мозга экспрессируются рецепторы к интерферону-гамма (кора, таламус, гипоталамус, ноцицептивные зоны). Однако, избыточная хроническая продукция интерферона-гамма (вместе с фактором некроза опухолей) клетками периферической крови (в частности, при болезни Альцгеймера) коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита, постулируется негативный характер влияния гамма-интерферона при ишемическом поражении головного мозга [21–24].

Наши результаты свидетельствуют о реализации нейропротективного эффекта гамма-интерферона, в том числе за счет модуляции экспрессии АДФ-рибозилциклазы в клетках нейрональной, либо глиальной природы. До настоящего времени были известны лишь данные, касающиеся интерферон-индуцируемой регуляции экспрессии CD38 в гемопоэтических клетках [25]. Вместе с тем, накапливающиеся данные о важной роли интерферона в реализации нейрон-глиальных взаимоотношений и регуляции электровозбудимости клеток позволяют предполагать вовлеченность АДФ-рибозилциклаза-ассоциированных механизмов передачи сигнальной информации в клетках в реализацию его нейротропной активности.

## Литература

- Li J. -H. Compounds, methods and pharmaceutical compositions for treating cellular damage, such as neural or cardiovascular tissue damage. US patent 2001; 6 (291): 425.
- Ижбульдин П. И., Плевнев В. В., Закиров И. Р., Фархутдилов Р. Р. Способ защиты головного мозга в реконструктивной хирургии сонных артерий. 2004. патент РФ 2279878, МПК А61К 31/455, А61Р 9/10, 20.07.2006
- Simpkins J. W., Gordon K. D., Leonard R. J. Methods of prevention and treatment of ischemic damage. US patent 6,339,078 (2002).
- Gee K. W. Use of peripheral-type benzodiazepine sites for treatment of CNS trauma or disease, US patent 5,550,124 (1996).
- Lubitz V., Kemeth A., Jacobson D. K. Method of treating ischemic, hypoxic and anoxic brain damage. US patent 6,316,423 (2001).
- Прайс Д. Трансплантация гемопоэтических клеток. 2003, патент РФ 2216336, МПК А61К 35/48, А61Р 25/00, 20.11.2003
- Ran Z. -H., Rayet B., Rommelaere J. et al. Parvovirus H1-induced cell death: influence of intracellular NAD consumption on the regulation of necrosis and apoptosis. *Virus Res.* 1999; (65): 161–174.
- Berger F., Lau C., Dahlmann M. et al. Subcellular compartmentation and different catalytic properties of three human nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase isoforms. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (43): 36334–36341.
- Magni G., Amici A., Emanuelli M. et al. Enzymology of NAD<sup>+</sup> homeostasis in man. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004; (61): 19–34.
- Aksoy P., White T., Thompson M. et al. Regulation of intracellular levels of NAD: a novel role for CD38. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2006; (10): 1016; 2006; (05): 042.
- Bertheliev V., Tixier J. -M., Muller-Steffner H. et al. Human CD38 is an authentic NAD(P)<sup>+</sup> glycohydrolase. *Biochem. J.* 1998; 330: 1383–1390.
- Ceni C., Muller-Steffner H., Lund F. et al. Evidence for an intracellular ADP-ribosyl cyclase/NAD glycohydrolase in brain from CD38-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (42): 40670–40678.
- De Flora A., Franco L., Guida L. et al. Extracellular CD38-catalyzed synthesis and intracellular Ca<sup>2+</sup>-mobilizing activity of cyclic ADP-ribose. *Cell Biochem. Biophys.* 1998; 28 (1): 45–62.
- Guida L., Bruzzone S., Sturla L. et al. Equilibrative and concentrative nucleoside transporters mediate influx of extracellular cyclic ADP-ribose into 3T3 murine fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (49): 47097–47105.
- Hashii M., Munabe Y., Higashida H. cADP-ribose potentiates cytosolic Ca<sup>2+</sup> elevation and Ca<sup>2+</sup> entry via L-type voltage-activated Ca<sup>2+</sup> channels in NG108-15 neuronal cells. *Biochem. J.* 2000; 345: 207–215.
- Higashida H., Hashii M., Yokoyama S. et al. Cyclic ADP-ribose as a second messenger revisited from a new aspect of signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase. *Pharmacol. & Therapeutics* 2001; 90: 283–296.
- Ceni C., Pochon N., Brun V. et al. CD38-dependent ADP-ribosyl cyclase activity in developing and adult mouse brain. *Biochem. J.* 2003; 370: 175–183.
- Ceni C., Pochon N., Villaz M. et al. The CD38-independent ADP-ribosyl cyclase from mouse brain synaptosomes: a comparative study of neonate and adult brain. *Biochem. J.* 2006; 395: 417–426.
- Yamada M., Mizugushi M., Otsuka N. et al. Ultrastructural localization of CD38 immunoreactivity in rat brain. *Brain Res.* 1997; 756 (1–2): 52–60.
- Kunz S., Rojek J. M., Roberts A. J. et al. Altered central nervous system gene expression caused by congenitally acquired persistent infection with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Virology* 2006; 80 (18): 9082–9092.
- Maier C. M., Yu F., Nishi T. et al. Interferon-beta fails to protect in a model of transient focal stroke. *Stroke* 2006; 37: 1116.
- Yilmaz G., Arumugam T. V., Stokes K. Y. et al. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation* 2006; 113: 2105–2112.
- Hajilambrea G., Mix E., Rolfs A. et al. Neuromodulation by a cytokine: interferon-beta differentially augments neocortical neuronal activity and excitability. *J. Neurophysiol.* 2005; 93: 843–852.
- Koh J. -Y., Wie M. B., Gwag B. J. et al. Staurosporine-induced neuronal apoptosis. *Exp. Neurol.* 1995; 135: 153–159.
- Bauvois B., Durant L., Laboureaux J. et al. Upregulation of CD38 gene expression in leukemic B cells by interferon types I and II. *J. Interferon Cytokine Res.* 1999; 19: 1059–1066.

Поступила 08.06.07