

АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ ЭКЗОГЕННОГО НИКОТИНАМИДА НА БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

© 2022 г. М.В. Васин^{*,#}, Л.А Ильин^{**}, И.Б. Ушаков^{**}

**Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России,
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1*

***Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА
России, 123182, Москва, ул. Живописная, 46*

#E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.01.2022 г.

После доработки 31.01.2022 г.

Принята к публикации 09.03.2022 г.

На основе современных знаний о влиянии никотинамида на метаболические процессы проведена оценка потенциальных механизмов реализации его нейропротекторного действия в условиях острой летальной кратковременной гипоксии. На фоне развития воспалительной реакции при травме или ишемии головного мозга обращено внимание на роль митохондриальной дисфункции и эксайтотоксичности с последующей дегенерацией аксонов и апоптозом нейроцитов и нейроглии. Снижение в клетках уровня АТФ при воздействии гипоксии отражается на генерации митохондриального мембранного потенциала, способствует повышению мембранной проницаемости, выходу из митохондрий НАД, поступлению натрия в клетку и развитию внутриклеточного отека. Активация поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1, индуцируемая повреждениями ДНК при реоксигенации, снижает в клетке уровень НАД как субстрата ее реакции и тем самым вызывает дисфункцию дыхательного митохондриального комплекса. В больших дозах никотинамид обладает нейропротекторными свойствами при травматических повреждениях головного мозга, ишемии и инсульте, а также при нейродегенеративных заболеваниях – болезнях Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона. Принято считать, что нейропротекторное действие никотинамида, во-первых, связано с тем, что он, являясь субстратом для синтеза никотинамидмононуклеотида и далее НАД⁺, может поддерживать и предотвращать его снижение в условиях острой гипоксии. Во-вторых, никотинамид, являясь блокатором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1, тем самым также может обеспечивать необходимый уровень НАД⁺ в клетке, снижая его реализацию в реакциях с данной полимеразой. В-третьих, никотинамид, будучи субстратом для синтеза НАД⁺, поддерживает НАД⁺/НАДН-комплекс, важный для функционирования антиоксидантной системы дыхательной митохондриальной цепи в условиях острой гипоксии. Высказывается сомнение, что отмеченные механизмы достаточны для реализации действия никотинамида по той причине, что не выявлено снижения уровня НАД в митохондриях в условиях кратковременной летальной гипоксии во время гибели животных в течение ее воздействия. Рассмотрен вариант реализации действия никотинамида через ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы, вызывающие торможение активации глутаматных рецепторов нейроцитов при острой гипоксии. При воздействии гипоксии происходит избыточная гиперактивация глутаматных рецепторов и развитие острой клеточной гипоксии, влекущей за собой гибель клеток от перевозбуждения (эксайтотоксичности). Никотинамид снижает гибель нейроцитов от эксайтотоксичности, воздействуя на бензодиазепиновые рецепторы. Таким путем ГАМК-агонисты препятствуют реализации действия глутамата при реализации эксайтотоксичности.

Ключевые слова: никотинамид, НАД, поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1, ГАМК-агонисты, острая гипоксия головного мозга, нейропротекторы.

DOI: 10.31857/S0006302922040184, **EDN:** IUZABU

Никотинамид и никотиновая кислота относятся к группе витаминов В, важных для функци-

Сокращения: АФК – активные формы кислорода, PARP-1 – поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1.

онирования центральной и периферической нервной системы [1]. В больших дозах никотинамид обладает нейропротекторными свойствами при травматических повреждениях головного мозга, ишемии и инсульте, а также при нейроде-

генеративных заболеваниях: болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона [2]. Как витамин В3, он применяется в дозе 20 мг, в лечебных целях — в больших дозах (0.5–5.0 г) [3]. Предложены возможные косвенные пути реализации действия никотинамида, снижающие проявления вторичного каскада эффектов тканевого повреждения головного мозга (воспаление, генерация свободных радикалов, гибель нейроцитов от эксайтотоксичности и другие) [4]. Тем не менее, при многовекторности эффекта никотинамида в организме нет полной ясности по механизму его нейропротекторных свойств с учетом конкретных сценариев патологии и его фармакодинамики по тем или иным проявлениям фармакологического действия препарата. Представленный краткий обзор посвящен анализу возможных потенциальных механизмов реализации нейропротекторных свойств никотинамида в условиях острой кратковременной летальной гипоксии.

ЧЕРТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Общая картина повреждения острой гипоксией ткани головного мозга отличается ролью митохондриальной дисфункции, перевозбуждением нейроцитов (эксайтотоксичностью), генерацией восстановительного и окислительного стресса с последующим развитием воспалительной реакции, дегенерации аксонов и гибелью клеток [5–7]. Характерной чертой головного мозга является его высокое энергопотребление, превышающее в десятки раз энергопотребление других тканей. При отсутствии поступления кислорода в мозг человек теряет сознание в течение 15–45 с [5, 8]. По этой же причине может наступить смерть организма при различных заболеваниях вследствие энергетической остановки функционирования головного мозга.

Первый основной признак проявления острой тканевой гипоксии — резкое снижение в клетках уровня АТФ, последующее снижение активности К/Na-АТФазы в ближайшие несколько минут, нарушение мембранного ионного градиента с избыточным поступлением в клетку натрия и выходом из нее ионов калия и глутамата. Повышение мембранной проницаемости отражается на генерации митохондриального мембранного потенциала, способствует выходу из митохондрий НАД^+ и калия, и, как итог, избыточному поступлению в клетку и митохондрии кальция. Данные процессы сопровождаются ускорением потока электронов, ростом свободно-радикальной активности и развитием цитотоксического отека [5, 9, 10].

Недостаток кислорода приводит к затруднениям рециклизации в цикле Кребса в паре

$\text{НАДН}/\text{НАД}^+$, без чего невозможна генерация АТФ. В митохондриях увеличивается уровень восстановленного НАДН и других восстановительных эквивалентов с развитием восстановительного стресса. Адаптивные процессы, поддерживающие перенос электронов через комплекс II дыхательной цепи путем использования кетоглутаратдегидрогеназного комплекса с участием сукцинил- CoA , могут обеспечивать окислительное фосфорилирование при умеренной степени гипоксии [11–13]. Снижение окисления сульфидов, участвующих в переносе электронов в дыхательной цепи, приводит к аккумуляции сульфидов. Избыток сульфидов при пролонгации гипоксического состояния способствует активации продукции NO и активных форм кислорода (АФК), которые вместе с сульфидами вызывают расщепление окислительного фосфорилирования и подавление клеточного дыхания [14]. Окислительный стресс в процессе реоксигенации снижает уровень основного в клетке антиоксиданта восстановленного глутатиона и подавляет антиоксидантную систему митохондрий с последующей гипероксидацией НАД^+ и снижением ее содержания в ткани [15].

Образующиеся перекисные продукты вызывают в том числе повреждения ДНК. Деградация в клетках ДНК приводит к активации ее репарации посредством поли-АДФ-рибозилирования, что влечет за собой снижение уровня НАД^+ в клетке как субстрата данной реакции и увеличение в итоге содержания никотинамида как продукта распада НАД^+ . Накопление в клетке никотинамида по механизму обратной связи может препятствовать течению реакции [8, 16–19]. Другой механизм активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) осуществляется в организме через инозитол(1,4,5)-трифосфат/кальциевый путь альфа1-адреноагонистов прежде всего под действием эндогенного норадреналина [20]. Таким образом, проявление стресса при острой гипоксии головного мозга провоцирует процессы поли-АДФ-рибозилирования.

НАДН и НАДФН являются ключевыми регуляторами окислительно-восстановительных реакций и состояния антиоксидантной системы тканей. Поэтому снижение уровня НАД^+ в митохондриях приводит к дисбалансу в антиоксидантной системе с последующим ростом в них продукции АФК и деполяризации мембран, что завершается апоптозом или некрозом клеток. Снижение содержания НАД^+ в цитозоле отражается на активности семейства сиртуина, важного для предотвращения эксайтотоксичности [21].

PARP-1 помимо большой роли в репарации ДНК является кофактором в активации ядерного фактора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ и связанного с ним семейства

провоспалительных цитокинов, т.е. усиливает воспалительные процессы при ишемии головного мозга и способствует дегенеративным процессам при его инсульте [22]. Активация PARP-1 в ответ на поломки ДНК влечет за собой подавление митохондриальной функции, снижение содержания глутатиона и АТФ на фоне усиления окислительного стресса. Активность PARP в организме ограничивается поли(АДФ-рибоза)-гликогидролазой, участвующей в ее метаболизме, при подавлении которой в поврежденных клетках процессы апоптоза усиливаются [20].

Как неотложная адаптивная реакция на снижение в клетке АТФ и рост АФК при гипоксии [23], предшествующая вовлечению NIF-1 α , ядерного фактора, запускающего геномную регуляцию данного процесса [24], происходит активация 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы, которая подавляет анаболизм, снижая потребность в АТФ, и усиливает катаболизм в клетке за счет стимуляции бета-окисления жирных кислот через усиление митохондриального дыхания и биогенеза, поставляя в клетку необходимую АТФ [25]. Одновременно 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа, повышая в клетке отношение НАД⁺/НАДН, активирует через сиртуин-1 PGC-1 α -индуцируемый антиоксидантный ответ на рост АФК при гипоксии [26, 27]. Сиртуин-1 превращает НАД в никотинамид, который по механизму обратной связи подавляет активность сиртуинов и усиливает синтез НАД [28].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЭКЗОГЕННОГО НИКОТИНАМИДА ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Нейропротекторный эффект никотинамида на модели инсульта головного мозга был обнаружен на рубеже конца 1990-х и начала 2000-х годов в ряде лабораторий мира независимо друг от друга [29–36]. М.Р. Хоане с соавторами [37–40] выявили и изучили временные параметры терапевтического действия никотинамида при инсульте, в том числе при его повторном применении. Подобным нейропротекторным и терапевтическим действием обладает никотинамидмононуклеотид [41–43].

Механизм нейропротекторного действия никотинамида по настоящее время недостаточно ясен. Принято считать, что его нейропротекторное действие, во-первых, связано с тем, что, являясь субстратом для синтеза никотинамидмононуклеотида и далее НАД⁺, никотинамид может регулировать его уровень в клетке, поддерживая и предотвращая его снижение в гипоксических

условиях. Во-вторых, никотинамид, являясь блокаторм PARP-1, тем самым также может обеспечивать необходимый уровень НАД⁺ в клетке, снижая его реализацию в реакциях с PARP. В-третьих, никотинамид, являясь субстратом для синтеза НАД⁺, важен для функционирования дыхательной митохондриальной цепи в условиях острой гипоксии [43]. Никотинамид через НАД⁺ может подавлять генерацию АФК путем активации антиоксидантной системы через ядерный эритроидный фактор 2, отвечающий за экспрессию антиоксидантных генов. Ядерный эритроидный фактор 2 ограничивает по механизму обратной связи окислительный стресс, вызывая детоксикацию супероксида. Одновременно этот фактор регулирует интенсивность воспалительного процесса через блокаду NF-kB-пути и продукции провоспалительных цитокинов. Установлено, что НАД⁺ увеличивает в клетках уровень глутатиона через активацию регулятора антиоксидантной системы ядерного эритроидного фактора 2 [44]. Это достигается также при стимуляции сиртуинов, прежде всего, сиртуина-1, который предотвращает митохондриальную деполаризацию и фрагментацию, а также последующую каспазную активацию. Подавление апоптоза никотинамидом может также осуществляться через mTOR-путь. Никотинамид снижает митохондриальный стресс через активацию 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы и тем же путем стимулирует биогенез митохондрий [43, 44]. Посредством данных механизмов путем стимуляции антиоксидантной системы клеток за счет снижения генерации АФК никотинамид поддерживает функционирование митохондрий [43, 45–47]. В данном случае влияние никотинамида на антиоксидантную систему также осуществляется через НАД⁺.

Тем не менее, есть ряд фактов, требующих разъяснения при устоявшейся логике обоснования механизма действия никотинамида. Во-первых, никотинамид способен увеличивать содержание НАД⁺ в цитозоле клетки, но не в митохондриях. Во-вторых, при кратковременной острой гипоксии уровень НАД не снижается в клетке, и далее только при последующей реоксигенации на фоне активации PARP-1, необходимой для репарации поврежденной ДНК, имеет место неизбежное его снижение, когда экзогенный никотинамид может реализовать свое действие по блокировке PARP-1 или синтезу НАД⁺ [8]. Поэтому неясно, по какому механизму никотинамид может снижать смертность животных в течение воздействия кратковременной острой гипоксии, когда имеет место проявление восстановительного стресса и сохранение уровня НАД в клетке и еще не успевают в полной мере проявиться отмечен-

ные выше патофизиологические сдвиги при реоксигенации, на которые мог влиять никотинамид через поддержку функции НАД [48].

Можно рассмотреть другой вариант реализации прямого действия никотинамида через ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы, стимуляция которых приводит к подавлению гиперактивации глутаматных рецепторов нейроцитов, наблюдаемой при острой гипоксии, со снижением эксайтотоксичности и гибели клеток. Данное явление, специфическое для нервной ткани, обусловлено чрезмерным высвобождением нейротрансмиттера глутамата из нейроцитов и нейроглии в гипоксических условиях с последующей гиперактивацией глутаматных рецепторов, что усиливает входение в нейроциты ионов кальция с чрезмерным усилением всех связанных с кальцием процессов в клетке, включая каскад дегенеративных ферментов и клеточную аноксию, приводящих к гибели нейроцитов через развитие апоптоза или некроза [49, 50]. При острой гипоксии происходит также нарушение функционирования тормозной ГАМК-ергической системы, что препятствует сохранению баланса возбуждение/торможение в головном мозге и провоцирует проявление эксайтотоксичности [51, 52]. Гибель животных при воздействии острой гипоксии сопровождается проявлением клонико-тонических судорог, которые связаны с гиперактивацией СА3 пирамидальных нейронов в области гиппокампа [52, 53]. Никотинамид, действуя через бензодиазепиновые рецепторы, тормозит перевозбуждение нейронов, что влечет снижение гибели клеток от эксайтотоксичности [54–56]. ГАМК-агонисты, препятствуя чрезмерной активации глутаматных рецепторов и развитию эксайтотоксичности, таким путем осуществляют часть своих нейропротекторных свойств [57]. На второй фазе развития последствий воздействия острой гипоксии никотинамид препятствует снижению НАД в клетке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе современных знаний о влиянии никотинамида на метаболические процессы проведена оценка возможных потенциальных механизмов реализации его нейропротекторного действия в условиях острой летальной кратковременной гипоксии. Рассмотрены патофизиологические закономерности развития острой гипоксии головного мозга. На фоне развития воспалительной реакции при травме или ишемии головного мозга обращено внимание на роль в патогенезе окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности с последующей дегенерацией аксонов и апоптозом нейроцитов и нейроглии. Основным признаком проявления тканевой гипоксии является снижение в клетках уровня АТФ, что отражается на генерации митохондриального мембранного потенциала, способствует повышению мембран-

ной проницаемости, выходу из митохондрий НАД⁺, поступлению натрия в клетку и развитию внутриклеточного отека. Особое значение в патофизиологии острой гипоксии головного мозга имеют процессы, связанные с развитием восстановительного стресса и активацией поли-АДФ-рибозилирования при реоксигенации ткани. PARP-1, снижая уровень НАД в клетке, вызывает дисфункцию дыхательного митохондриального комплекса; являясь кофактором в активации ядерного фактора NF-κB усиливает воспалительные процессы при ишемии головного мозга и способствует дегенеративным процессам при инсульте. В больших дозах никотинамид обладает нейропротекторными свойствами при травматических повреждениях головного мозга, ишемии и инсульте, а также при нейродегенеративных заболеваниях: болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона. Отмечены первые пионерские работы по открытию нейропротекторных свойств никотинамида. Принято считать, что нейропротекторное действие никотинамида, во-первых, связано с тем, что, являясь субстратом для синтеза никотинамидмононуклеотида и далее НАД⁺, может регулировать его уровень в клетке, поддерживая и предотвращая его снижение в гипоксических условиях. Во-вторых, никотинамид, являясь блокатором PARP-1, тем самым может также обеспечивать необходимый уровень НАД⁺ в клетке, снижая его реализацию в реакциях с PARP. В-третьих, никотинамид, являясь субстратом для синтеза НАД⁺, важен для функционирования антиоксидантной системы в дыхательной митохондриальной цепи в условиях острой гипоксии. Все отмеченные потенциальные механизмы нейропротекторного действия никотинамида связаны с функционированием НАД, уровень которого не снижается во время развития восстановительного стресса в условиях кратковременной летальной гипоксии. Это ставит под определенное сомнение роль отмеченных выше механизмов в реализации эффекта никотинамида. Рассмотрен вариант реализации действия никотинамида через ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы, вызывающие блокировку активации глутаматных рецепторов нейроцитов при острой гипоксии путем стабилизации плазматического мембранного потенциала, что влечет снижение гибели нейроцитов от эксайтотоксичности. Данное явление обусловлено чрезмерным высвобождением глутамата при гипоксии и гиперактивацией под его воздействием тканевого дыхания нейроцитов с развитием острой клеточной гипокситензии, влекущей за собой гибель клетки. Это происходит на фоне снижения эффективности тормозной ГАМК-ергической системы головного мозга, отмечаемой при его ишемии различного генеза. Гибель животных происходит при развитии клонико-тонических судорог, провоцируемых гиперактивностью пирамидальных нейроцитов гиппокампа, где рас-

положены ГАМК-ергические рецепторы, на фоне проявления эксайтотоксичности под воздействием острой гипоксии. ГАМК-агонисты препятствуют чрезмерной активации глутаматных рецепторов и развитию эксайтотоксичности, таким образом осуществляя свои нейропротекторные свойства. На второй фазе развития последствий воздействия острой гипоксии никотинамид препятствует снижению НАД в клетке.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Moretti and C. Peinkhofer, *Int. J. Vol. Sci.* **20** (22), 5797 (2019). DOI: 10.3390/ijms20225797
2. R. A. Fricker, E. L. Green, S. I. Jenkins, and S. M. Griffin, *Int. J. Tryptophan Res.* **11**, 1178646918776658 (2018). DOI: 10.1177/1178646918776658
3. E. S. Hwang and S. B. Song, *Biomolecules* **10** (5), 687 (2020). DOI:10.3390/biom10050687
4. J. R. Tribble, A. Otmani, S. Sun S, et al., *Redox Biol.* **43**, 101988 (2021). DOI: 10.1016/j.redox.2021.101988
5. Т. А. Воронина, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* **14** (1), 63 (2016). DOI: 10.17816/RCF14163-70
6. M. E. Watts, R. Pocock, and C. Claudianos, *Front. Mol. Neurosci.* **11** (216) (2018). DOI: 10.3389/fnmol.2018.00216
7. S. Y. Ng and A. Y. W. Lee, *Front. Cell. Neurosci.* **13**, 528 (2019). DOI: 10.3389/fncel.2019.00528
8. G. Qi, Y. Mi, and F. Yin, *Front. Physiol.* **10**, 1531 (2020). DOI: 10.3389/fphys.2019.01531
9. M. S. Sekhon, P. N. Ainslie, and D. E. Griesdale, *Crit. Care.* **21** (1), 90 (2017). DOI: 10.1186/s13054-017-1670-9
10. K. Shetty, F. Galeffi, and D. A. Turner, *Neurobiol. Dis.* **62**, 469 (2014). DOI: 10.1016/j.nbd.2013.10.025
11. C. Chinopoulos, *Exp. Neurol.* **327**, 113218 (2020). DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113218
12. М. В. Васин, И. Б. Ушаков и И. В. Бухтияров, *Изв. РАН. Сер. биол.* № 1, 83 (2018). DOI: 10.7868/S0002332918010113
13. P. Belenguer, J. M. N. Duarte, P. F. Schuck, and G. C. Ferreira, *Neurotox. Res.* **36** (2), 219 (2019). DOI: 10.1007/s12640-019-00061-7
14. E. Marutani, M. Morita, S. Hirai, et al., *Nat. Commun.* **12** (1), 3108 (2021). DOI: 10.1038/s41467-021-23363-x
15. N. Klimova, A. Fearnow, and T. Kristian, *Brain Sci.* **10** (7), 449 (2020). DOI: 10.3390/brainsci10070449
16. O. P. Mishra, W. Akhter, Q. M. Ashraf, and M. Delivoria-Papadopoulos, *Neuroscience* **119** (4), 1023 (2003). DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00166-0
17. P. Jagtap and C. Szabo, *Nat. Rev. Drug Discov.* **4** (5), 421 (2005). DOI: 10.1038/nrd1718
18. R. P. Strosznajder, K. Czubowicz, H. Jesko, and J. B. Strosznajder, *Mol. Neurobiol.* **41** (2–3), 187 (2010). DOI: 10.1007/s12035-010-8124-6
19. K. Erdélyi, P. Pacher, L. Virág, and C. Szabo, *Int. J. Mol. Med.* **32** (2), 339 (2013). DOI: 10.3892/ijmm.2013.1397
20. S. Tanuma, A. Sato, T. Oyama, et al., *Curr. Prot. Pept. Sci.* **17** (7), 668 (2016). DOI: 10.2174/13892037176666160419150014
21. W. Ying, *Antioxid. Red. Signal.* **10** (2), 179 (2008). DOI: 10.1089/ars.2007.1672
22. T. Neira-Peña, E. Rojas-Mancilla, V. Munoz-Vio, et al., *Neurotox. Res.* **27** (4), 453 (2015). DOI: 10.1007/s12640-015-9517-0
23. B. M. Emerling, F. Weinberg, and C. Snyder, *Free Radic. Biol. Med.* **46**, 1386 (2009).
24. J. M. Martí, A. Garcia-Diaz, and D. Delgado-Bellido, *Redox Biol.* **41**, 101885 (2021). DOI: 10.1016/j.redox.2021.101885
25. E. Dengler, *Int. J. Mol. Sci.* **21** (7), 2428 (2020). DOI: 10.3390/ijms21072428
26. R. C. Rabinovitch, B. Samborska, B. Faubert, et al. *Cell Report* **21** (1), 1 (2017). DOI: 10.1016/j.celrep.2017.09.026
27. C. Cantó, Z. Gerhart-Hines, J. N. Feige, et al., *Nature* **458** (7241), 1056 (2009). DOI: 10.1038/nature07813
28. J. Brandauer, S. G. Vienberg, M. A. Andersen, et al. *J. Physiol.* **591** (20), 5207 (2013). DOI: 10.1113/jphysiol.2013.259515
29. A. Y. Sun and D. S. Cheng, *Zhongguo Yao Li Xue Bao* **19** (2), 104 (1998).
30. М. В. Васин, Т. В. Рясина и Ю. Н. Чернов, *Цитология* **41** (9), 812 (1999).
31. Т. В. Рясина, М. В. Васин, Л. Д. Смирнов и др., *Успехи геронтологии* (6), 67 (2001).
32. J. Yang, L. K. Klaidman, A. Nalbandian, et al., *Neurosci. Lett.* **333** (2), 91 (2002). DOI: 10.1016/s0304-3940(02)01005-4
33. J. Yang, L. K. Klaidman, M. L. Chang, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* **73** (4), 901 (2002). DOI: 10.1016/s0091-3057(02)00939-5
34. M. L. Chang, J. Yang, S. Kem, et al., *Neurosci. Lett.* **322** (3), 137 (2002). DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02520-4
35. L. Klaidman, M. Morales, S. Kem, et al., *J. Pharmacology.* **69** (3), 150 (2003). DOI: 10.1159/000072668
36. M. R. Hoane, S. L. Akstulewicz, and J. J. Toppen, *Neurotrauma* **20** (11), 1189 (2003). DOI: 10.1089/089771503770802871
37. M. R. Hoane, J. L. Pierce, M. A. Holland and G. D. Anderson., *Neuroscience* **154** (3), 861 (2008). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.044
38. M. R. Hoane, J. L. Pierce, N. A. Kaufman, and J. E. Beare, *Oxid. Med. Cell Longevity* **1** (1), 46 (2008). DOI: 10.4161/oxim.1.1.6694
39. A. M. Goffus, G. D. Anderson, and M. R. Hoane, *Oxid. Med. Cellul. Longevity* **3** (2), 145 (2010). DOI: 10.4161/oxim.3.2.11315

40. C. Vonder Haar, G. D. Anderson, and M. R. Hoane, *Behav. Brain Res.* **224**, (2), 311 (2011). DOI: 10.1016/j.bbr.2011.06.009
41. J. H. Park, A. Long, K. Owens, and T. Kristian, *Neurobiol. Dis.* **95**, 102 (2016). DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.018
42. C. C. Wei, Y. Y. Kong, G. Q. Li, et al., *Sci. Rep.* **7** (1), 717 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-00851-z
43. N. Klimova, A. Fearnow, A. Long, and T. Kristian, *Exp. Neurol.* **325** (113144) (2020). DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113144
44. J. Zhang, Y. Hong, W. Cao, et al., *Front. Mol. Neurosci.* **12** (108) (2019). DOI: 10.3389/fnmol.2019.00108
45. Y. F. Lai, L. Wang, and W. Y. Liu, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **23** (4), 1797 (2019). DOI: 10.26355/eurrev_201902_17143
46. K. Maiese, *Curr. Neurovasc. Res.* **17** (5), 765 (2020). DOI: 10.2174/1567202617999201111195232
47. N. Klimova, A. Long, and T. Kristian, *J. Neurosci. Res.* **97** (8), 975 (2019). DOI: 10.1002/jnr.24397
48. Ю. Н. Чернов, М. В. Васин, и И. Б. Ушаков, *Экспер. клин. фармакол.* **84** (3), 32 (2021). DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-8-10
49. D. Belov Kirdajova, J. Kriska, J. Tureckova, and M. Anderova, *Front. Cell Neurosci.* **14** (51), (2020). DOI: 10.3389/fncel.2020.00051
50. D. W. Choi, *Front. Neurosci.* **14**, 579953 (2020). DOI: 10.3389/fnins.2020.579953
51. C. Chen, X. Zhou, J. He et al., *Oxid. Med. Cell Longev.* **2019**, 4028394 (2019). DOI: 10.1155/2019/4028394
52. C. Vinnakota, K. Govindpani, W. P. Tate, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **21** (9), 3284 (2020). DOI: 10.3390/ijms21093284
53. H. Song, S. M. Mylvaganam, J. Wang, et al., *Front. Cell Neurosci.* **12** (278), (2018). DOI: 10.3389/fncel.2018.00278
54. H. Möhler, P. Polc, R. Cumin, et al., *Nature* **278**, 563 (1979)
55. J. Prousky, *J. Orthomol. Med.* **19** (2), 104 (2004)
56. M. Slomka, E. Zieminska, E. Salinska, and W. Laza-rewicz, *Folia Neuropathol.* **46** (1), 69 (2008)
57. D. Mayor and M. Tymianski, *Neuropharm.* **134** (Pt B), **178** (2018). DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.050

Analysis of Exogenous Nicotinamide Effects on Bioenergy Processes in Brain during Acute Hypoxia Exposure

M.V. Vasin*, L.A. Ilyin**, and I.B. Ushakov**

**Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995 Russia*

***State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, ul. Zhivopisnaya 46, Moscow, 123182 Russia*

Based on modern knowledge about the effects of nicotinamide on metabolic processes, the current study evaluated the potential mechanisms underlying its neuroprotective effect during short-term lethal acute hypoxia. When the inflammatory responses occurred in relation to trauma or cerebral ischemia, the study focused on the role of mitochondrial dysfunction and excitotoxicity followed by degeneration of axons and apoptosis of neurocytes and neuroglia. A decrease in ATP level in cells when exposed to hypoxia affects the generation of mitochondrial membrane potential, contributes to increased membrane permeability, promoting the exit of NAD from mitochondria, the entry of sodium ions into the cell and the development of intracellular edema. Activation of poly(ADP-ribose) polymerase 1, induced by DNA damage during reoxygenation, reduces the level of NAD in the cell as a substrate of its reaction thereby causing dysfunction of the respiratory mitochondrial complex. In large doses, nicotinamide has neuroprotective properties in traumatic brain injuries, ischemia and stroke, as well as in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. It is commonly believed that the neuroprotective effect of nicotinamide is firstly due to the fact that, nicotinamide as a substrate for the synthesis of nicotinamide mononucleotide followed by its amidation to NAD⁺ can maintain and prevent its decrease during acute hypoxia. Secondly, nicotinamide as an inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase 1 can also provide the necessary level of NAD⁺ in the cell, reducing its implementation in reactions with this polymerase. Thirdly, nicotinamide as a substrate for the synthesis of NAD⁺ supports the NAD⁺/NADH complex, which is important for the functioning of the antioxidant respiratory system. It is doubtful whether the said mechanisms are sufficient for the implementation of the action of nicotinamide, by reason of the fact that no decrease in the level of NAD in mitochondria was observed in animals which were found dead in the course of exposure to short-term lethal hypoxia. A mechanism of action for nicotinamide was also explored via GABA/benzodiazepine receptors that cause inhibition of activation of glutamate receptors of neurocytes in acute hypoxia. Under these conditions, with excessive release of glutamate and subsequent hyperactivation of glutamate receptors, there is the development of acute cell hypoxia, which entails cell death from excitation (excitotoxicity). Nicotinamide reduces neurocyte death from excitotoxicity by affecting benzodiazepine receptors. In this way, GABA agonists inhibit the effect of glutamate on excitotoxicity.

Keywords: nicotinamide, NAD, poly(ADP-ribose) polymerase 1, GABA-agonists, acute brain hypoxia, neuroprotectors