

РОССИЙСКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Том 110 № 11
ноябрь
2024



НАУКА
— 1727 —



СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Нейростероидный гормон витамин Д: современные горизонты исследований <i>А. С. Лебедев, А. Д. Шевляков, Н. П. Ильин, Д. С. Галстян, К. В. Апухтин, Н. И. Голушко, А. В. Калугев</i>	1801
К вопросу о функциональной гетерогенности микроглии и астроглии <i>М. М. Котова, К. В. Апухтин, В. С. Никитин, А. В. Калугев</i>	1824
Эндотелий, старение и сосудистые заболевания <i>Н. В. Гончаров, П. И. Попова, А. Д. Надеев, Д. А. Белинская, Е. А. Корф, П. В. Авдонин</i>	1846

CONTENTS

Reviews

Neurosteroid Hormone Vitamin D: Modern Prospects	
<i>A. S. Lebedev, A. D. Shevlyakov, N. P. Ilyin, D. S. Galstyan, K. V. Apukhtin, N. I. Golushko, and A. V. Kaluev</i>	1801
On Functional Heterogeneity of Micro- and Astroglia	
<i>M. M. Kotova, K. V. Apukhtin, S. V. Nikitin, and A. V. Kalueff</i>	1824
Endothelium, Aging and Vascular Diseases	
<i>N. V. Goncharov, P. I. Popova, A. D. Nadeev, D. A. Belinskaia, E. A. Korf and P. V. Avdonin</i>	1846

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

НЕЙРОСТЕРОИДНЫЙ ГОРМОН ВИТАМИН Д: СОВРЕМЕННЫЕ
ГОРИЗОНТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2024 г. А. С. Лебедев^{1,2,3}, А. Д. Шевляков², Н. П. Ильин^{1,3}, Д. С. Галстян^{1,3},
К. В. Апухтин², Н. И. Голушко³, А. В. Калугев^{1,2,3,*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

²Направление «Нейробиология», Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория Сириус, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 16.08.2024 г.

После доработки 03.10.2024 г.

Принята к публикации 04.10.2024 г.

Секостероидный гормон витамин Д является важнейшим витамином в организме, регулирующим метаболизм кальция и функционирование костно-мышечной, иммунной и сердечно-сосудистой систем. Витамин Д и его рецепторы также участвуют в регуляции многих процессов в нервной системе, позволяя считать его классическим нейростероидным гормоном. Недостаточность витамина Д ассоциирована с целым рядом заболеваний мозга, многие симптомы которых ослабляются при его введении. В работе рассмотрены клинические и доклинические данные последних лет о роли витамина Д и его рецепторов в функционировании мозга, а также новые перспективы исследований в данной области. Более полное понимание нейробиологии данного нейростероида и механизмов его действия может способствовать созданию новых подходов к лечению и профилактике расстройств мозга, связанных с нарушениями в системе витамина Д.

Ключевые слова: витамин Д, нервная система, биомедицина, патологии, традиционные и экспериментальные модели

DOI: 10.31857/S0869813924110018, **EDN:** VGMTAY

ВВЕДЕНИЕ

Секостероид витамин Д (кальциферол, рис. 1) является важным витамином в организме [1–4], регулирующим клеточную пролиферацию, уровень кальция и фосфора [5–7], а также работу костно-мышечной, иммунной [8–11], сердечно-сосудистой [12] и нервной систем [13–15]. За последние десятилетия отмечается растущий интерес к физиологической роли витамина Д в организме (рис. 2). Витамин Д синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей [16], и основной механизм его действия заключается в связывании активной формы (кальцитриола) данного гормона с ядерным рецептором витамина Д (VDR) и индукции экспрессии

более 1000 генов-мишеней [18, 19, 20–22]. Ген *VDR* высококонсервативен среди позвоночных [23] и широко экспрессируется в тканях человека и животных, в том числе практически во всех отделах мозга (рис. 3). Описаны также и быстрые (негеномные) эффекты витамина Д на мембранные рецепторы mVDR (см. рис. 3) [24, 25], молекулярная идентичность и механизмы сигнальных путей которых на сегодня остаются малоизученными [26–29].

За последние десятилетия накоплены обширные сведения о позитивных клинических эффектах витамина Д в мозге [30–33] (см. рис. 2) и рисках развития мозговых нарушений при дефиците витамина Д и генетических мутациях *VDR* [34–38] (табл. 1 и 2). Доклинические данные (см. табл. 3) также говорят о важности сигналинга витамина Д и VDR в мозге [3, 39, 40]. Несмотря на растущий интерес к роли витамина Д в мозге, многие аспекты его нейробиологии остаются малоизученными. В работе приведены сов-

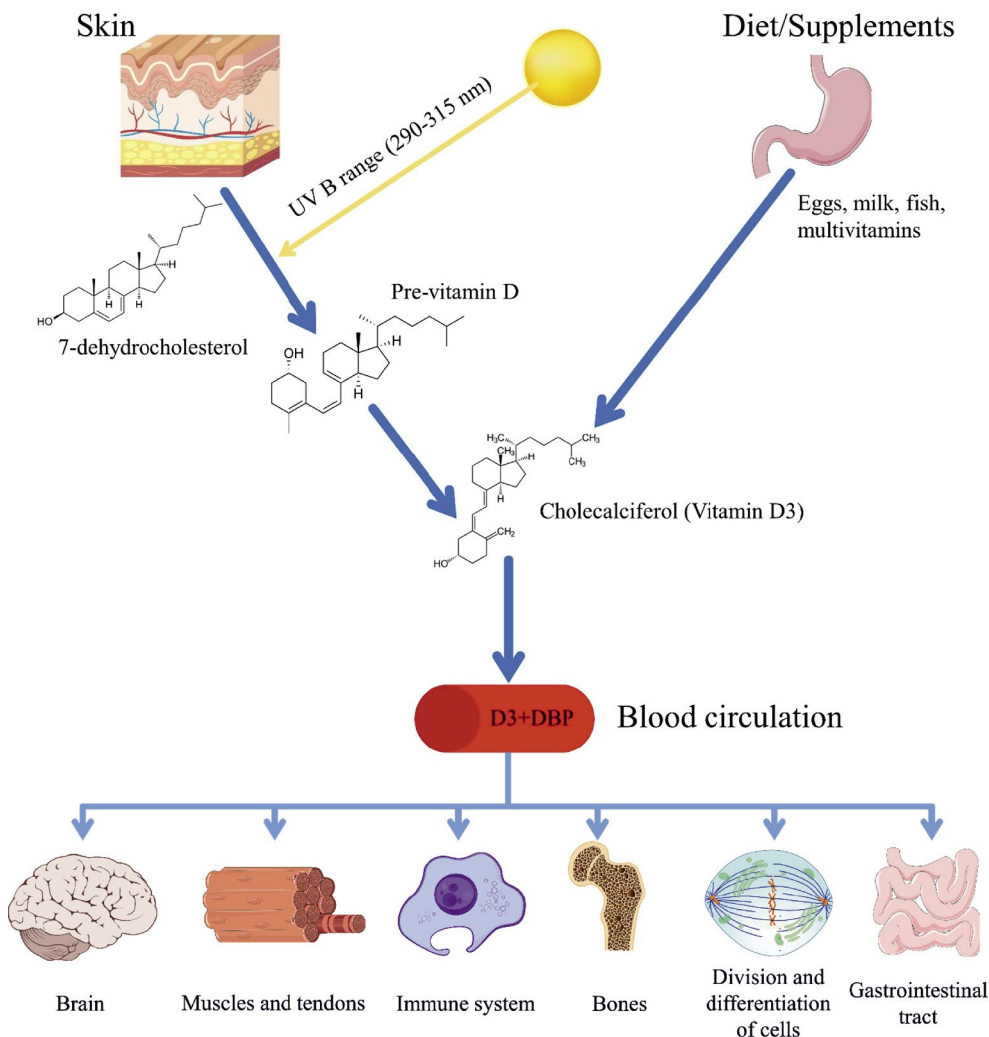


Рис. 1. Схема синтеза и биологического действия витамина Д. DBP – витамин Д-связывающий белок. Метаболизм витамина Д происходит путем дальнейшего гидроксилирования с последующим выводом из организма с желчью [17].

ременные клинические данные и результаты доклинических исследований об эффектах витамина Д в мозге за последние 10 лет, позволяющие расширить представления о его роли в центральной нервной системе (ЦНС), а также обсуждаются направления перспективных исследований в данной области.

Таблица 1. Неврологические и психические заболевания, ассоциированные с витамином Д

Неврологические заболевания	Психические заболевания
Болезнь Паркинсона [40] Болезнь Альцгеймера (БА) [41] Рассеянный склероз [42] Болезнь Девика [43]	Депрессия [33] Тревожные расстройства [44] Биполярное расстройство [45] Шизофрения [32] Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [46] Аутизм [47] Эпилепсия [48]

Таблица 2. Неврологические и психические заболевания, ассоциированные с полиморфизмами гена ядерного рецептора витамина Д (VDR)

Неврологические заболевания	Психические заболевания и полиморфизмы
Болезнь Паркинсона (<i>BsmI</i> , <i>ApaI</i> , <i>FokI</i>) [37, 40]	Депрессия (<i>FokI</i> , <i>BsmI</i> , <i>ApaI</i> , <i>TaqI</i>) [49]
Болезнь Альцгеймера, БА (<i>Cdx-2</i> , <i>FokI</i> , <i>BsmI</i> , <i>ApaI</i> , <i>TaqI</i>) [50]	Шизофрения (<i>rs10741657 AA</i> , <i>rs10877012 TT</i> , <i>rs6013897 AA</i>) [51]
Рассеянный склероз (<i>ApaI</i> , <i>BsmI</i> , <i>FokI</i> , <i>TaqI</i>) [52]	Аутизм (<i>Cdx-2</i> , <i>FokI</i> , <i>BsmI</i> , <i>TaqI</i>) [53]

Таблица 3. Подходы к изучению витамина Д с использованием животных моделей

Модель	Физиологические эффекты
Рацион без витамина Д [55, 56] (грызуны)	Снижение уровня кальцидиола и кальцитриола в крови, изменения в анатомии высших отделов головного мозга, гиперлокомция, повышенная исследовательская активность, снижение способности к обучению, уменьшение размеров боковых желудочков
Введение парикальцитиола* [55] (грызуны)	Снижение уровня кальцидиола и кальцитриола в крови
Нокаут по гену VDR [39, 57] (мыши)	Нарушения преимпульсного торможения, тревожность, снижение активности в открытом поле и У-образном лабиринте, моторные дисфункции
Рацион без витамина Д [5] (рыбы зебрариано, <i>Danio rerio</i>)	Сниженное плавание рыб у поверхности (тревожно-подобное поведение), гиполокомция
Введение различных доз и форм витамина Д (мальки зебрариано) [58]	Изменение активности мальков зебрариано в зависимости от освещенности аквариума

*Препарат, используемый для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, связанного с хронической почечной недостаточностью, является аналогом кальциферола.

На фоне связи многих заболеваний мозга с гиповитаминозом Д [59–61] при терапии витамином Д снижается риск трех наиболее распространенных расстройств ЦНС – тревожности [44], депрессии [62] и деменции [63]. Генетические вариации гена VDR связаны с болезнями Альцгеймера (БА) [35] и Паркинсона [37] и когнитивными нарушениями [36], а также с депрессией и аутизмом (см. табл. 2). Считается, что эффекты витамина Д могут быть опосредованы защитой нейронов от окислительного стресса и нейровоспаления [8], в т.ч. действием данного гормона как антиоксиданта, снижающего риск развития нейродегенеративных заболеваний [33, 60, 65]. Витамин Д также способствует синтезу нейротрофических факторов (фактора роста нервов NGF и мозгового нейротрофического фактора BDNF) [66–68], регулирует уровень кальция и фосфора в мозге [69, 70] и защищает миелиновую оболочку нервных волокон, тогда как его дефицит приводит к деструкции миелина и развитию рассеянного склероза [42] и болезни Девика [43]. Помимо нейронов, витамин Д влияет на глию, снижая провоспалительный M1-фенотип микроглии [21]. Активированные астроциты демонстрируют высокую экспрессию генов VDR и цитохрома Cyp27B1 (фермента синтеза

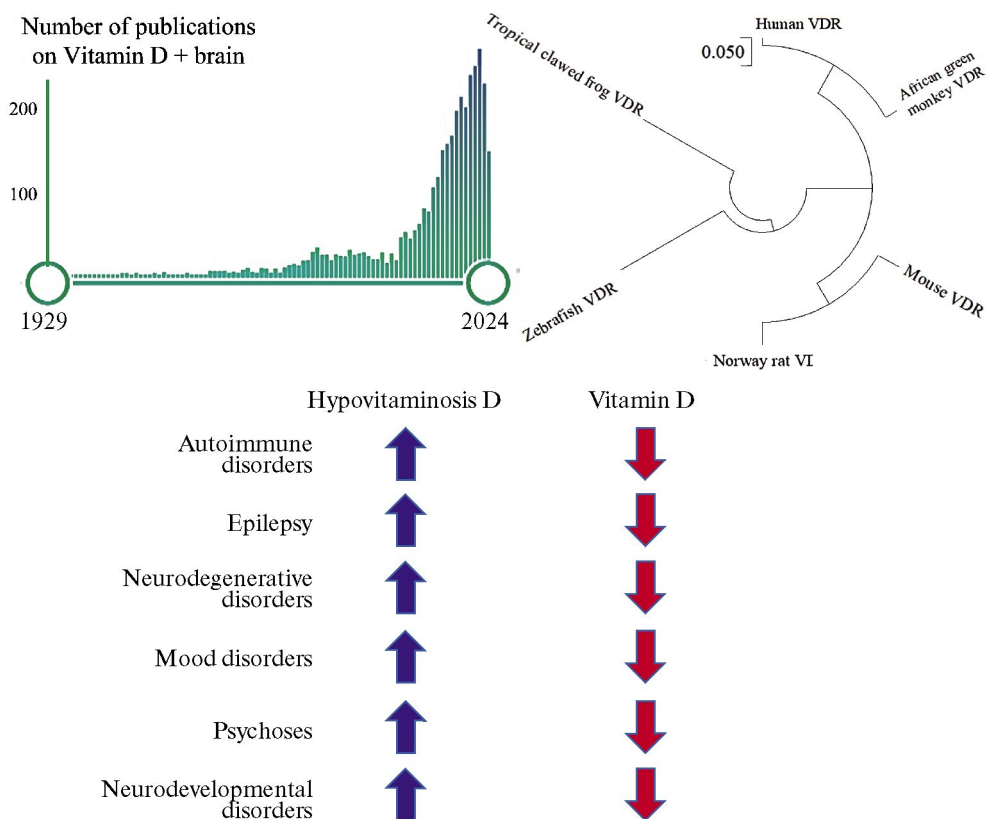


Рис. 2. Актуальность исследований витамина Д в ЦНС (показан рост числа публикаций по витамину Д и мозгу в базе данных Pubmed, www.Pubmed.gov, на август 2024 г.). Слева проиллюстрирована общая консервативность генов VDR человека, приматов, грызунов, амфибий и рыб зебранию (*Danio rerio*), проанализированная по нуклеотидным последовательностям в CDS в формате FASTA по базе данных Ensembl (www.ensembl.org/index.html, август 2024 г.) в виде филогенетического дерева, созданного в программе MEGA 11. Внизу представлены группы болезней ЦНС, на которые оказывает влияние гиповитаминоз Д и терапия витамином Д (см. также детали в табл. 1 и тексте).

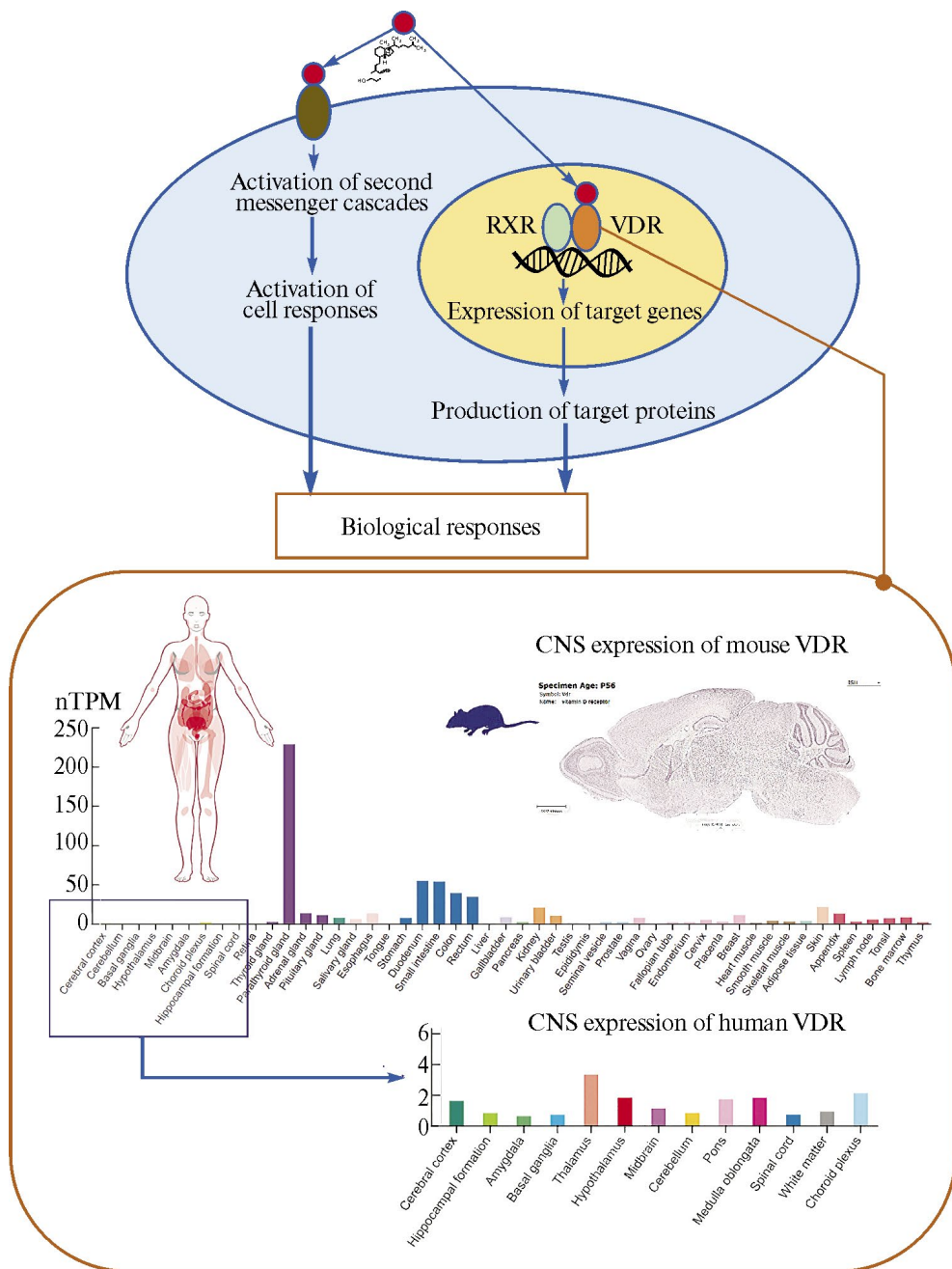


Рис. 3. Действие витамина Д на его специфические ядерные (VDR) и мембранные (mVDR) рецепторы. Внизу суммировано распределение VDR в различных тканях и в разных отделах мозга человека (по данным Атласа белков человека, www.proteinatlas.org/ENSG00000111424-VDR/, август 2024 г.) и в мозге мыши (по данным Атласа мозга Аллена, www.mouse.brain-map.org/experiment/show/100144119, август 2024 г.). RXR – ретиноидный рецептор (образует гетеродимер с VDR в ядре при связывании витамина Д).

витамина Д [71], а сам гормон снижает в них уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли TNF- α и интерлейкина IL-1 β), и Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [71]. Обладая всеми признаками классического нейростероидного гормона [72–76], витамин Д также взаимодействует с другими стероидами [30]. Например, лечебное воздействие прогестерона при нейротравме проявляется лишь при адекватном уровне витамина Д клинически, а в модели нейротравмы на животных отмечено снижение нейровоспаления (уменьшение числа поврежденных нейронов и активности астроцитов) при сочетанном воздействии двух данных стероидов [77].

БОЛЕЗНИ МОЗГА, СВЯЗАННЫЕ С ВИТАМИНОМ Д

Хорошо известно, что недостаток витамина Д приводит к рискам возникновения БА [78] – тяжелого нейродегенеративного заболевания, вызванного агрегацией бета-амилоида и появлением нейрофибриллярных клубков на фоне астро- и микроглиоза [79], которое является наиболее частой причиной деменции [80, 81]. Показана прямая взаимосвязь между витамином Д и БА, поскольку как пациенты, так и мыши линий APP и PS1 (генетические модели БА) демонстрируют пониженный уровень кальциферола в крови [82]. У грызунов хронический гиповитаминоз Д приводит к старению нейронов, нейродегенерации и накоплению бета-амилоида в мозге [40, 83]. БА также связана с геном VDR, генетическая вариация которого вдвое увеличивает ее риск [84] и связанных с ней когнитивных нарушений [41]. Помимо БА, витамин Д положительно влияет на когнитивные функции в целом. Например, повышенный уровень кальциферола в крови коррелирует с уменьшением риска деменции [46], а дефицит витамина Д – с ухудшением нейропсихологических функций [85], особенно у пожилых пациентов [86].

Депрессия является еще одним серьезным и распространенным заболеванием мозга [87], проявляясь в виде снижения настроения, внимания и общей активности [88, 89]. Позитивный эффект на настроение от принятия витамина Д или терапии солнечными лучами, а также сезонный характер депрессии хорошо известны, однако их связь с витамином Д не до конца понятна. Один из таких механизмов действия витамина Д может быть связан с гиппокампом [90], структура которого нарушена у пациентов с хронической депрессией [59, 91] и который богат VDR [92], тогда как дефицит витамина Д у грызунов в процессе развития провоцирует его атрофию [59, 93]. Дефицит моноаминов в мозге также связан с патогенезом депрессии [94] при гиповитаминозе Д, снижающем синтез дофамина и серотонина [59]. VDR экспрессируется в дофаминергических нейронах гиппокампа, черной субстанции и префронтальной коре, играющих роль в депрессии, а экспрессия VDR в черной субстанции у грызунов может замедлить дифференциацию дофаминергических нейронов и вызвать поведенческий дефицит при гиповитаминозе Д [95]. Биполярное расстройство – еще одно нарушение настроения (с резкими изменениями от депрессии до мании), связь которого с витамином Д изучена недостаточно [21]. Например, пациенты с биполярным расстройством не отличаются по уровню кальциферола и 24,25-дигидроксивитамина Д от контроля [45] или группы с другими психическими заболеваниями [96], но в большинстве исследований обнаруживают уровень витамина Д ниже нормы [97].

Тревожные расстройства наиболее часто распространены в мире и проявляются беспокойством и напряжением [98] на фоне нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, выброса глюкокортикоидов и баланса тормозной и возбуждающей нейротрансмиссии [99]. Показана отрицательная корреляция уровня витамина Д и тревожных расстройств, в то время как регулярный его прием способствует снижению данных заболеваний [44] (см. также повышенную тревожность у мышей-мутантов по гену VDR (см. табл. 3) и нарушения ГГН оси у грызунов на фоне гипервитаминоза Д [44]).

Рассеянный склероз представляет собой неврологическое заболевание [100], симптомы которого (спастичность, усталость и боль) вызваны неселективным аутоим-

мунным поражением мозга [101, 102]. Дефицит витамина Д [103] и полиморфизмы *ApaI*, *TaqI* и *BsmI VDR* [104] ассоциируются с риском развития данного заболевания, а вариант *FokI* – с более высокими уровнями витамина Д как в контроле, так и у больных рассеянным склерозом [105] (см. табл. 2). У пациентов с другим аутоиммунным расстройством – болезнью Девика – также снижен уровень кальциферола [43], однако неясно, является ли он причиной или следствием данной патологии [43].

Аутизм представляет собой тяжелое психическое расстройство, характеризующееся дефицитом социального поведения, стереотипиями, когнитивными нарушениями [106] и гипо- или гиперчувствительностью [106]. У детей и подростков с аутизмом уровень витамина Д ниже, чем у здоровых сверстников [47, 107], у детей матерей с низким уровнем этого витамина чаще диагностируют аутизм [47]. Наоборот, введение витамина Д способно корректировать симптомы аутизма у детей в малом возрасте [107, 108]. Шизофрения – тяжелое гетерогенное психическое расстройство, включающее в себя позитивную симптоматику (бред, галлюцинации), негативную симптоматику (ангедония, социальная изоляция, уплощение аффекта) и когнитивные нарушения [109]. Имеются данные о связи шизофрении с активностью системы витамина Д [110], поскольку полиморфизмы *VDR rs10741657 AA*, *rs10877012 TT* и *rs6013897 AA* ассоциированы с шизофренией [51], а гиповитаминоз Д отмечен у 70% людей с шизофренией, и в течение первого года жизни особенно повышает риск ее развития [110, 111].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – заболевание развития ЦНС, характеризующееся невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью [112]. Низкие концентрации кальциферола в крови связаны с риском развития СДВГ [97], что может быть обусловлено дефектами синтеза серотонина триптофангидроксилазой 2, “элемент ответа витамину Д” (VDRE) которой активирует наработку серотонина [97]. Выявлена также ассоциация СДВГ с полиморфизмом *Intron8* гена *VDR* [113]. Наоборот, прием витамина Д уменьшает гиперактивность, импульсивность и рассеянность внимания не только у детей, но и взрослых с СДВГ [114].

Эпилепсия представляет собой одно из самых распространенных неврологических заболеваний с предрасположенностью к гиперактивности мозга и возникновению судорог [115]. Интересно, что сезонный характер эпилепсии повторяет динамику гиповитаминоза Д [116], а прием витамина Д на 40% снижает частоту эпилептических приступов [117]. Витамин Д также оказывает острые противосудорожные эффекты в модели фармакогенной эпилепсии на грызунах [118], тогда как нарушение сигналинга данного гормона при генетическом нокауте *VDR* у мышей вызывает повышенную судорожную готовность [119]. Изучение ряда полиморфизмов *VDR* показывает, что генотип *FokI AC* встречается реже, а *ApaI AA* – чаще в группе людей, страдающих эпилепсией [120] (см. табл. 2).

Обсуждение связи заболеваний ЦНС с витамином Д неизбежно затрагивает вопрос о его пороговых концентрациях в крови [121] (30–40 нг/мл [122–124]). В целом дефицитом витамина Д считают 12–20 нг/мл [125], недостаточностью – 20–30 нг/мл [126], достаточностью – 50 нг/мл и гипервитаминозом от 100 нг/мл [121]. Представляя собой серьезную биомедицинскую проблему [127–129], гиповитаминоз Д затрагивает 60–70% населения планеты [130].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ ВИТАМИНА Д В ПРОЦЕССАХ И ПАТОГЕНЕЗАХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Экспериментальные (животные) модели являются важным средством изучения роли витамина Д и его рецепторов в патогенезе заболеваний ЦНС [76, 131] (см. табл. 3). Основными подходами к моделированию гиповитаминоза Д на животных являются искусственный дефицит витамина Д и создание генетически модифицированных жи-

вотных по генам его синтеза или сигналинга. Например, диетическая модель дефицита витамина Д самок крыс без ультрафиолета и витамина в пище приводит к снижению уровня кальцидиола и кальцитриола в крови и изменениям мозга новорожденных крысят, кора которых оказывается длиннее и тоньше, а боковые желудочки увеличены [55]. Диетический дефицит витамина Д влияет на дифференциацию и размножение клеток мозга в неонатальный период [132], также вызывая у животных гиперлокомоцию [56], ухудшение обучения и уменьшение боковых желудочков [133]. Таким образом, даже временный дефицит витамина Д в пренатальный период влияет на развитие и функционирование мозга, приводя к когнитивным и поведенческим нарушениям у взрослых особей, что может быть важно с точки зрения трансляции данных результатов на человека.

Еще один подход к изучению витамина Д основан на истощении его запасов введением парикальцитола [55] – индуктора цитохрома CYP24A1, который провоцирует быстрый катаболизм кальцидиола и кальцитриола (см. табл. 3). Уже через три недели после введения крысам нескольких доз парикальцитола уровни обоих гормонов в сыворотке оказались ниже пределов детекции [55]. Благодаря этой модели изучены различные эффекты витамина Д (например, костный и минеральный метаболизм, гипертония, окислительный стресс и воспаление), открывая возможности для использования данной модели и в мозге.

Новым направлением изучения эволюционно консервативных физиологических функций витамина Д становится использование рыб зебранию (*Danio rerio*, zebrafish), которые широко применяются в нейробиологических исследованиях в качестве модельного организма и обладают рядом преимуществ для изучения заболеваний ЦНС [134]. Во-первых, высокая плодовитость и быстрое развитие зебранию делают их удобной моделью для экспериментов и сбора больших объемов данных [135]. Во-вторых, прозрачность эмбрионов и мальков зебранию позволяют изучать внутренние процессы *in vivo* с высоким разрешением [136], что особенно важно для анализа формирования ключевых структур мозга на ранних стадиях эмбрионального развития. Кроме того, зебранию имеют множество генетически модифицированных линий для исследования различных аспектов заболеваний ЦНС, удобную для манипуляций генетику, существует также целый ряд разработанных и эффективных методик редактирования генома этих рыб [137].

Все это позволяет широко применять зебранию в исследованиях роли витамина Д в мозге. Например, диета с дефицитом витамина Д снижает плавание рыб у поверхности незнакомого аквариума (т.е. демонстрирует более тревожное поведение по сравнению с контролем) и вызывает общую гипоактивность [5]. Созданы также модели на мальках зебранию, у которых витамин Д2 изменяет их поведение в зависимости от уровня освещенности, снижая плавание в темноте, но не на свету [58], а агонист VDR – литохолевая кислота – в высоких концентрациях подавляет плавательную активность в обеих световых фазах, а в низких – только на свету [58].

На зебранию также изучается влияние витамина Д на состояние ЦНС в рамках моделей других заболеваний. Так, введение витамина Д зебранию с искусственно индуцированной гипергликемией, которая является характерным признаком сахарного диабета, снижает уровень сахара в крови на фоне восстановления обучения и памяти в Т-образном лабиринте [138]. Это особенно значимо, учитывая, что у людей гипергликемия снижает когнитивные функции и даже вызывает БА. Таким образом, витамин Д нормализует когнитивные функции зебранию, которые были нарушены в результате искусственно индуцированной гипергликемии.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Изучение влияния витамина Д на нервную систему человека и животных представляет собой динамично развивающуюся и перспективную область исследований [131, 139, 140]. Тем не менее в ней имеется целый ряд актуальных, но не решенных проблем. Например, поведение крыс и мышей, подвергшихся диетическому дефициту витамина

Д в период развития, отличается в различных условиях [55]. У крыс гиповитаминоз нарушает латентное (но не преимпульсное) торможение и рабочую память. Электрофизиологические исследования животных с дефицитом витамина Д показывают у них повышенную долговременную потенциацию в гиппокампе и обучаемость в У-образном лабиринте [141]. В отличие от крыс мыши с дефицитом витамина Д демонстрируют ухудшение обучения на фоне парадоксального повышения исследовательской и двигательной активности [132]. Более того, в клинике отмечена положительная корреляция уровня кальцидиола матери во время беременности с умственным и психомоторным развитием детей в возрасте до года [142, 143] и старше [144]. Это указывает на то, что дефицит витамина Д в разные фазы периода развития может по-разному влиять на нейроповеденческие синдромы и иметь видовые а также, возможно, линейные различия.

Интересный аспект представляет также стимуляция витамином Д нейро- и глиогенеза. Например, усиление взрослого нейрогенеза под действием витамина Д в ряде моделей [145, 146] имеет значение с точки зрения нейропротекторных свойств гормона, обсуждаемых выше. С другой стороны, усиление им астро- и микроглиогенеза при определенных условиях может оказать противоположные эффекты, поднимая вопрос о возможно более сложной природе действия витамина Д на разные клетки нервной системы, требующей изучения.

Исследование генетических и физиологических причин ассоциированных с витамином Д заболеваний ЦНС на животных является важным приоритетным направлением [55]. Помимо грызунов, все более активно используется относительно новый модельный объект – зебраданио (см. табл. 3), о чем упоминалось выше. Полученные данные в целом указывают на эволюционно-консервативный характер участия витамина Д в регуляции ЦНС, поскольку вызываемые им изменения поведения и когнитивных процессов у рыб напоминают таковые у клинических пациентов (см. табл. 1) и в моделях на грызунах (см. табл. 3). Анализ последовательностей основных генов (рецепторов и ферментов синтеза и метаболизма) системы витамина Д указывает на их высокую гомологию у человека, мышей и рыб (табл. 4, рис. 2). В то же время известный повышенный уровень нейрорегенерации у зебраданио (чем у человека и грызунов) может требовать более специфичной интерпретации данных, полученных при изучении эффектов витамина Д, подчеркивая важность дальнейших кросс-таксонных трансляционных исследований его роли в мозге.

Таблица 4. Анализ генетической гомологии (в %) основных генов системы витамина Д у человека, мышей и рыб зебраданио по кодирующим нуклеотидным последовательностям в базе данных BLAST (www.blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi, август 2024 г.)

Ген	Биологическая функция кодируемого белка	Человек и мыши	Человек и рыбы	Мыши и рыбы
<i>VDR</i>	Ядерный рецептор витамина Д	84.92	78.53	78.21
<i>CYP2R1</i>	25-витамин Д гидроксилаза (фермент синтеза)	89.63	69.01	66.98
<i>CYP27B1</i>	1α-витамин Д гидроксилаза (фермент синтеза)	82.55	64.57	89.13
<i>CYP24A1</i>	1,25-гидроксивитамин-Д3-24-гидроксилаза	82.89	67.16	75.00
Средний % гомологии	85.00	85.00	67.32	77.32

Интерес вызывают также данные о возможной связи витамина Д и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Например, витамин Д оказывает быстрое антиконвульсантное действие в модели судорог, вызванных у мышей ГАМК-литическим агентом коразолом [147], а мыши-нокауты по гену VDR в той же модели демонстрируют повышенную судорожную активность [4]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение связи

витамина Д и ГАМК в ЦНС, в том числе как не прямой модуляции ГАМК-ергической системы витамином Д, так и его прямого действия на ГАМК-А–рецепторы. Поскольку многие нейростероиды имеют сайты аллостерической модуляции на ГАМК-А–рецепторе [148], а быстрое действие витамина Д на коразоловые судороги исключает VDR-опосредованные геномные эффекты, данная возможность заслуживает всестороннего изучения, как и возможное участие в данных процессах mVDR. Также возможно опосредованное взаимодействие витамина Д и ГАМК путем воздействия на другие нейротрансмиттеры (например, моноамины) и глиотрансмиттеры, которые в свою очередь могут опосредованно модулировать ГАМК-ергические нейроны.

Анализ известных молекулярных партнеров VDR человека (см. рис. 4) по базе данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) выявил 100 основных путей, среди которых преобладают «стероидные» процессы транскрипции/трансляции, иммунной

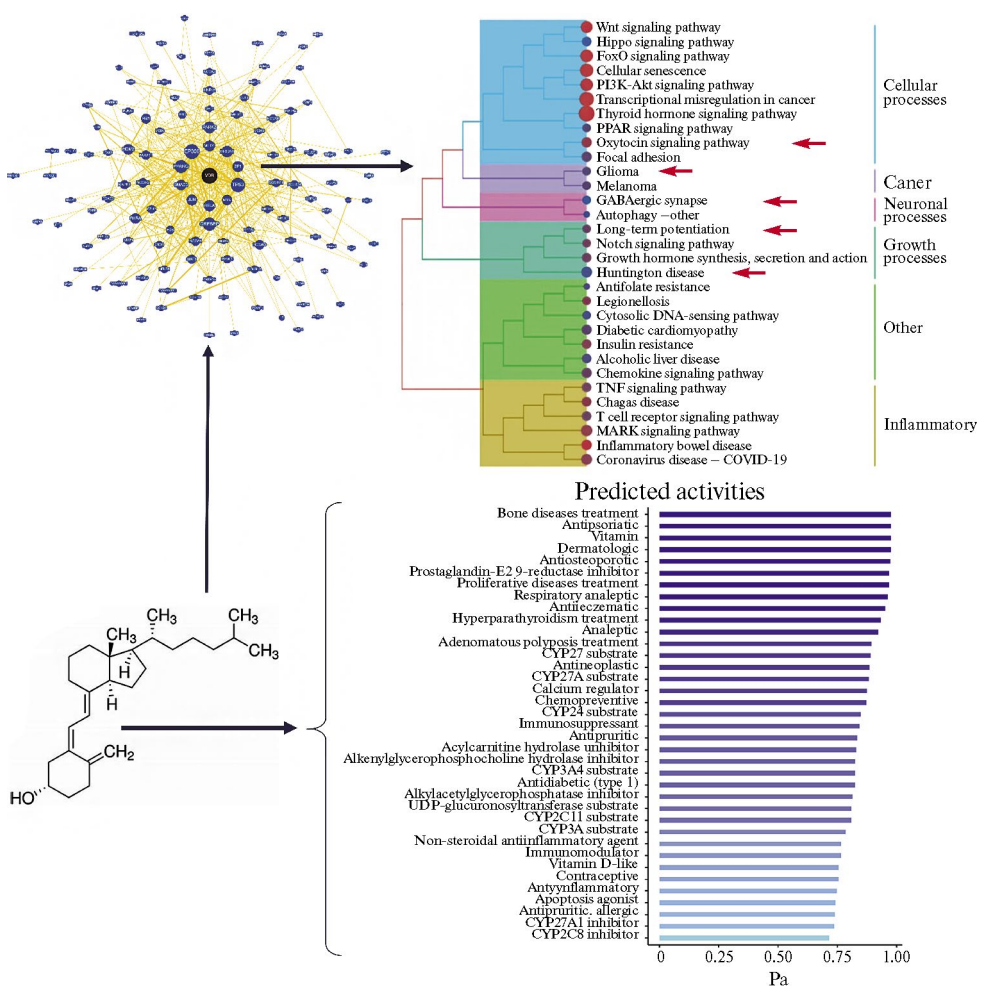


Рис. 4. Анализ молекулярных путей действия витамина Д через его рецепторы (VDR) по базам данных BioGRID (www.thebiogrid.org/, август 2024 г., слева) и KEGG (www.genome.jp/kegg/, справа; стрелками отмечены процессы, имеющие отношение к ЦНС). Внизу приведены прогнозируемые биологические активности (Pa) кальцитриола по базе данных PASS Online (www.way2drug.com/passonline/, август 2024 г.) с высокой вероятностью $Pa > 0.7$ (см. детали в тексте).

активности, клеточного ответа на стимул, онкогенеза и клеточного роста, а также имеющая отношение к ЦНС регуляция глиом, синаптическая пластичность, болезнь Гентингтона и рецепторы окситоцина и ГАМК. Последнее еще раз косвенно указывает на возможную биологическую связь витамина Д с ГАМК-ергической системой.

Важный вопрос касается и самой природы витамина Д. Традиционно считается, что кальцитриол является основной физиологически активной формой витамина Д в организме [149]. Тем не менее имеются сведения о биологических эффектах кальциферола, ранее считавшегося малоактивной циркулирующей формой витамина Д [17]. Таким образом, роль этого и других лигандов VDR в ЦНС остается малоизученной и требует дальнейших исследований. Для более глубокого изучения биологической активности витамина Д нами был проведен анализ кальцитриола *in silico* с использованием базы данных PASS Online [150], позволяющей прогнозировать функциональные свойства малых молекул на основе их химической структуры по библиотеке из более 250 000 известных свойств на август 2024 г. (см. рис. 4).

Любопытно, что среди предсказанных биологических активностей кальцитриола широко представлены его традиционные эффекты – антиостеопоротическое и кальций-регулирующее действие, модуляция иммунной системы, антидиабетическая активность и антипролиферативное действие (что подтверждает его потенциал в терапии диабета [151] и некоторых видов рака [152]). Высокая вероятность субстратного и ингибирующего взаимодействия с ферментами, участвующими в метаболизме витамина Д (CYP27, CYP3A4, CYP2C8 и CYP24), может указывать на потенциальное взаимодействие витамина Д с другими лекарствами [153].

Изучение взаимосвязи заболеваний ЦНС с уровнем витамина Д в организме способно также пролить свет на вопрос коморбидности ряда таких заболеваний. Например, хорошо известно о частой коморбидности депрессии с БА, тревожными расстройствами, шизофренией и другими психическими заболеваниями [154–156]. Поскольку для всех них наблюдаются корреляции с активностью системы витамина Д (см. рис. 2), подробное изучение данного вопроса может привести к более глубокому пониманию связи витамина Д с ведущими психическими заболеваниями и, возможно, появлению новых политаргетных средств терапии на его основе (табл. 5).

Таблица 5. Отдельные открытые вопросы о роли системы витамина Д в ЦНС

Открытые вопросы
Витамин Д обладает нейропротекторными свойствами [157]. Будет ли эффективен прием витамина Д для профилактики болезней ЦНС, возникающих в результате старения?
Какова природа mVDR? Каким геном он кодируется, каковы его структура и молекулярные партнеры?
Каковы возможные взаимодействия между mVDR и классическими ядерными геномными эффектами витамина Д, опосредованными VDR? Могут ли новые лиганды одновременно действовать на оба типа рецепторов витамина Д?
Обладают ли расстройства, связанные с нехваткой витамина Д, коморбидностью? Какую роль в ней может играть витамин Д как возможное общее патогенное звено?
Витамин Д способен модулировать активность микроглии [158] и регулировать синтез нейротрофических факторов, которые способствуют обновлению и репарации нейронов [66, 67]. Будет ли он эффективным средством для борьбы с последствиями инсультов и травматических поражений мозга?

Недостаток витамина Д приводит к снижению ряда нейротрофических факторов в мозге новорожденных детей [66, 67]. Может ли дефицит витамина Д быть связан с нарушениями психики и задержками в интеллектуальном развитии ребенка?

Каковы нейротранскриптомные и нейрометаболические профили гипо- и гипervитаминоза Д? Каковы механизмы эпигенетической и эпигеномной модуляции системы витамина Д?

Приступы психозов при шизофрении зачастую купируют антипсихотиками. С учетом связи между шизофренией и витамином Д [159], могут ли быть побочные эффекты от одновременного использования антипсихотиков и витамина Д (например, при коррекции маниакальных симптомов в рамках биполярного расстройства, а также психозов и ряде других расстройств ЦНС)?

Витамин Д способен снижать концентрацию глиального нейротрофического фактора (GDNF) [76]? Каков вклад витамина Д в физиологические функции нейроглии – астроцитов и микроглии?

Витамин Д в избытке обладает токсичностью, способной спровоцировать нейропсихические отклонения – трудности с концентрацией внимания, спутанность сознания, апатию, сонливость и депрессию [160]. Какие физиологические и биохимические механизмы могут быть задействованы в реализации данных нейротоксических эффектов?

Поскольку витамин Д обладает нейропротекторными свойствами [157], может ли он влиять на выживаемость нейронов при токсических воздействиях? Если да, то каким образом?

Витамин Д способен оказывать влияние на функцию микроглии [158]. Может ли он различным образом влиять на функции разных популяций (например, М1- и М2-) микроглиальных клеток?

Существуют ли кросс-таксонные различия в эффектах витамина Д на ЦНС позвоночных?

Разные люди по-разному реагируют на одни и те же дозы витамина Д [161], что может иметь под собой генетическую природу [162]. Влияет ли она на сниженную или повышенную чувствительности к эффектам витамина Д в ЦНС?

Каков вклад витамина Д как нейростероида в модуляции других стероид-зависимых процессов (например, аллостерической модуляции ГАМК-А-рецептора) в мозге?

Каким образом витамин Д взаимодействует с другими нейростероидными гормонами в мозге? Можно ли создать терапевтические средства на основе его гипотетической синергии и других стероидов ЦНС? Например, может ли витамин Д усиливать терапевтические эффекты других стероидов?

Как влияют на ЦНС стимулирующие эффекты витамина Д на генез новых нейронов и клеток глии?

С учетом стероидной природы половых гормонов, а также самого витамина Д, существуют ли половые различия эффектов витамина Д на ЦНС и поведение человека и животных?

Каковы возможные негативные последствия действия витамина Д на процессы апоптоза, нейрогенеза и глиогенеза?

Как эффекты витамина Д меняются в зависимости от возраста? Существуют ли критические возрастные «окна» для действия витамина в мозге?

Обладает ли витамин Д острым действием на память? Могут ли новые лекарства-ноотропы быть созданы на основе витамина Д и других лигандов VDR?

Еще один важный аспект касается концентрации в крови активных форм витамина Д и, соответственно, выбора доз препарата, назначаемых при его дефиците. Значительная часть витамина Д синтезируется в коже под действием солнечного света, степень воздействия которого трудно стандартизировать, вследствие чего оценить норму потребления витамина Д весьма сложно. При этом само определение концентрации активных форм витамина Д в крови в условиях клиники сопряжено со множеством трудностей. Важно также и то, что препараты витамина Д (Д3) могут запускать отрицательные обратные связи в организме, приводящие к компенсаторному усилению деградации его активной формы и параллельно с этим вызывающие нарушение целого ряда физиологических процессов. Немаловажную роль также играют белки, специфично связывающие различные формы витамина Д (DBP), что непосредственно влияет на концентрацию данного гормона в крови (см. рис. 2). Поэтому уровень и физиологическую активность данных белков (а также их возможную индивидуальную вариабильность) также следует учитывать при выборе доз для терапии витамином Д.

Интерес также вызывают данные о возможных половых различиях в эффектах витамина Д. Например, у мышей в модели ожирения снижение числа VDR в паравентрикулярной зоне изменяет электрофизиологическую активность мозга и толерантность к глюкозе у самцов, но не у самок [163]. Поэтому дальнейшее изучение данной проблемы может позволить лучше понять профиль действия витамина Д с позиций персонализированной медицины. В то же время, несмотря на преобладающее позитивное влияние витамина Д на мозг (см. рис. 2), данная картина представляется не совсем линейной. Например, помимо прямой токсичности передозировки витамина Д, имеются любопытные данные, что как постнатальный гипо-, так и гипервитаминоз Д ухудшает пространственное обучение и гиппокамп-зависимую память у мышей, сопровождаясь изменением экспрессии ряда генов в тканях головного мозга [164]. Дефицит витамина Д у крыс также вызывает парадоксальное улучшение памяти [141], что может быть связано с его действием при развитии ЦНС, но в целом не укладывается в общепринятую картину представлений о действии этого гормона в мозге. Одним из важных факторов в данных процессах может быть известный мощный проапоптотический потенциал витамина Д, с чем, вероятнее всего, и связаны противоречивые данные о воздействии витамина Д на функциональное состояние нейронов и глиальных клеток головного мозга и некоторые негативные эффекты препаратов витамина Д на структуры мозга, особенно при его передозировке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом дальнейшее изучение эффектов витамина Д на нервную систему представляет собой перспективную область нейробиологии и может привести к разработке новых методов лечения и профилактики неврологических и психических заболеваний, ассоциированных с витамином Д. Использование экспериментальных (животных) моделей представляет собой важный трансляционный подход к исследованию патофизиологических механизмов в ЦНС при нарушении в системе витамина Д. Поэтому расширение использования как традиционных (грызуны), так и альтернативных модельных организмов (например, зебраданио) крайне необходимо в данной области с точки зрения поиска эволюционно-консервативных механизмов и мишеней. Важно, однако, чтобы используемый подход к терапии был сбалансированным, и возможные негативные последствия действия витамина Д в ЦНС также получили всестороннее внимание. Наконец, остается целый ряд открытых вопросов в данной области (см. табл. 5), решение которых позволит лучше понять физиологическую роль витамина Д в ЦНС человека и животных, а также имеет значение для разработки новых методов лечения на основе системы витамина Д, его мозговых рецепторов и связанных с ним малых молекула-аналогов.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Общая идея работы, руководство и координация проекта (А.В.К.), написание чернового варианта (А.С.Л.), обсуждение концепции и редактирование манускрипта, а также обсуждение и одобрение финальной версии (А.В.К., А.С.Л., А.Д.Ш., Н.П.И., Д.С.Г., Г.Н.И.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова МЗ РФ (субсидия Министерства науки высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2021-301 от 20.04.2022). Деятельность Д.С.Г. и А.В.К. финансировалась Санкт-Петербургским государственным университетом (Pure ID: 95443748). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта человека и животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Delrue C, Speeckaert MM* (2023) Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 24: 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms24054642>
2. *Carlberg C, Raczyk M, Zawrotna N* (2023) Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox Biol* 62: 102695. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102695>
3. *Kalueff AV, Lou Y-R, Laaksi I, Tuohimaa P* (2004) Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *Neuroreport* 15: 1271–1274. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000129370.04248.92>
4. *Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P* (2006) Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 394: 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.10.007>
5. *Oliveri AN, Knuth M, Glazer L, Bailey J, Kullman SW, Levin ED* (2020) Zebrafish show long-term behavioral impairments resulting from developmental vitamin D deficiency. *Physiol Behav* 224: 113016. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113016>
6. *Gracia-Marco L* (2020) Calcium, Vitamin D, and Health. *Nutrients* 12: 416. <https://doi.org/10.3390/nu12020416>
7. *Fleet JC* (2022) Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients* 14: 3351. <https://doi.org/10.3390/nu14163351>
8. *Chen J, Tang Z, Slominski AT, Li W, Żmijewski MA, Liu Y, Chen J* (2020) Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* 207: 112738. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112738>
9. *Patrick RP, Ames BN* (2014) Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* 28: 2398–2413. <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546>
10. *Ismailova A, White JH* (2022) Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord* 23: 265–277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>

11. *Sassi F, Tamone C, D'Amelio P* (2018) Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 10: 1656.
<https://doi.org/10.3390/nu10111656>
12. *Brinkley DM, Ali OM, Zalawadiya SK, Wang TJ* (2017) Vitamin D and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 14: 410–420.
<https://doi.org/10.1007/s11897-017-0355-7>
13. *Menéndez SG, Manucha W* (2024) Vitamin D as a Modulator of Neuroinflammation: Implications for Brain Health. *Curr Pharm Des* 30: 323–332.
<https://doi.org/10.2174/0113816128281314231219113942>
14. *Plantone D, Pardini M, Caneva S, De Stefano N* (2024) Is There a Role of Vitamin D in Alzheimer's Disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 23: 545–553.
<https://doi.org/10.2174/1871527322666230526164421>
15. *Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N* (2022) Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci* 24: 87.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010087>
16. *Donati S, Palmi G, Aurilia C, Falsetti I, Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Brandi ML* (2023) Calcifediol: Mechanisms of Action. *Nutrients* 15: 4409.
<https://doi.org/10.3390/nu15204409>
17. *Bikle DD* (2000) Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: *Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kalsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP* (eds) *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
18. *Książek A, Zagrodna A, Słowińska-Lisowska M* (2019) Vitamin D, Skeletal Muscle Function and Athletic Performance in Athletes-A Narrative Review. *Nutrients* 11: 1800. <https://doi.org/10.3390/nu11081800>
19. *Wang T-T, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, Burton MacLeod N, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorium A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH* (2005) Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Target Genes. *Mol Endocrinol* 19: 2685–2695.
<https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>
20. *Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A* (2019) Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 366: 14673.
<https://doi.org/10.1136/bmj.14673>
21. *Lee PW, Selhorst A, Lampe SG, Liu Y, Yang Y, Lovett-Racke AE* (2020) Neuron-Specific Vitamin D Signaling Attenuates Microglia Activation and CNS Autoimmunity. *Front Neurol* 11: 19.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00019>
22. *Bhoora S, Punchoo R* (2020) Policing Cancer: Vitamin D Arrests the Cell Cycle. *Int J Mol Sci* 21: 9296.
<https://doi.org/10.3390/ijms21239296>
23. *Wan L-Y, Zhang Y-Q, Chen M-D, Liu C-B, Wu J-F* (2015) Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor. *Molecules* 20: 12389–12399.
<https://doi.org/10.3390/molecules200712389>
24. *Boyan BD, Dean DD, Sylvia VL, Schwartz Z* (2003) Steroid hormone action in musculoskeletal cells involves membrane receptor and nuclear receptor mechanisms. *Connect Tissue Res* 44 Suppl 1: 130–135.
25. *Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD* (2013) Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)₂D₃. *Cell Signal* 25: 2362–2373.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.020>
26. *Marcinkowska E* (2001) A run for a membrane vitamin D receptor. *Biol Signals Recept* 10: 341–349.
<https://doi.org/10.1159/000046902>
27. *Zmijewski MA, Carlberg C* (2020) Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Exp Dermatol* 29: 876–884.
<https://doi.org/10.1111/exd.14147>
28. *Eyles DW, Liu PY, Josh P, Cui X* (2014) Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience* 268: 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.042>
29. *Landel V, Stephan D, Cui X, Eyles D, Feron F* (2018) Differential expression of vitamin D-associated enzymes and receptors in brain cell subtypes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 177: 129–134.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.008>

30. Emanuelsson I, Almokhtar M, Wikvall K, Grönbladh A, Nylander E, Svensson A-L, Fex Svenningsen Å, Norlin M (2018) Expression and regulation of CYP17A1 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in cells of the nervous system: Potential effects of vitamin D on brain steroidogenesis. *Neurochem Int* 113: 46–55.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.11.007>
31. Brouwer-Brolsma EM, de Groot LCPGM (2015) Vitamin D and cognition in older adults: an update of recent findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18: 11–16.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000114>
32. Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Coulon N, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Lançon C, Leignier S, Mallet J, Misdrachi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Boyer L, Llorca PM, FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group (2018) Hypovitaminosis D is associated with depression and anxiety in schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Psychiatr Res* 270: 104–110.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.024>
33. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani TR (2020) Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *J Affect Disord* 269: 28–35.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
34. Uthaiyah CA, Beeraka NM, Rajalakshmi R, Ramya CM, Madhunapantula SV (2022) Role of Neural Stem Cells and Vitamin D Receptor (VDR)-Mediated Cellular Signaling in the Mitigation of Neurological Diseases. *Mol Neurobiol* 59: 4065–4105.
<https://doi.org/10.1007/s12035-022-02837-z>
35. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR (1992) Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 13: 239–255.
[https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90032-7](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90032-7)
36. Beydoun MA, Ding EL, Beydoun HA, Tanaka T, Ferrucci L, Zonderman AB (2012) Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults. *Am J Clin Nutr* 95: 163–178.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.111.017137>
37. Kim JS, Kim YI, Song C, Yoon I, Park JW, Choi YB *et al* (2005) Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 20.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.3.495>
38. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N (2017) Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J* 19: 438–443.
39. Keisala T, Minasyan A, Lou Y-R, Zou J, Kalueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P (2009) Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 115: 91–97.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.03.007>
40. Gezen-Ak D, Alaylıoğlu M, Genç G, Gündüz A, Candaş E, Bilgiç B, Atasoy İL, Apaydın H, Kızıltan G, Gürvit H, Hanağası H, Ertan S, Yilmazer S, Dursun E (2017) GC and VDR SNPs and Vitamin D Levels in Parkinson's Disease: The Relevance to Clinical Features. *Neuromol Med* 19: 24–40.
<https://doi.org/10.1007/s12017-016-8415-9>
41. Dursun E, Gezen-Ak D (2019) Vitamin D basis of Alzheimer's disease: From genetics to biomarkers. *Hormones (Athens)* 18: 7–15.
<https://doi.org/10.1007/s42000-018-0086-5>
42. Matias-Guiu J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, Gomez-Pinedo U (2018) Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)* 33: 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.001>
43. Min J-H, Waters P, Vincent A, Cho H-J, Joo B-E, Woo S-Y, Lee S-Y, Shin H-Y, Lee KH, Kim BJ (2014) Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability. *PLoS One* 9: e107274.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107274>
44. Akpınar Ş, Karadağ MG (2022) Is Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth? *Curr Nutr Rep* 11: 675–681.
<https://doi.org/10.1007/s13668-022-00441-0>
45. Späth Z, Tmava-Berisha A, Fellendorf FT, Stross T, Maget A, Platzner M, Bengesser SA, Häussl A, Zwigl I, Birner A, Queissner R, Stix K, Wels L, Lenger M, Dalkner N, Zelzer S, Herrmann M, Reininghaus EZ (2023) Vitamin D Status in Bipolar Disorder. *Nutrients* 15: 4752.
<https://doi.org/10.3390/nu15224752>
46. Roy NM, Al-Harhi L, Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S, Essa MM, Al Subhi L, Al-Balushi B, Qoronfleh MW (2021) Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)* 26: 566–611.
<https://doi.org/10.2741/4908>

47. Wang Z, Ding R, Wang J (2020) The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 13: 86.
<https://doi.org/10.3390/nu13010086>
48. Miratashi Yazdi SA, Abbasi M, Miratashi Yazdi SM (2017) Epilepsy and vitamin D: A comprehensive review of current knowledge. *Rev Neurosci* 28: 185–201.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0044>
49. Can MŞ, Baykan H, Baykan Ö, Erensoy N, Karlidere T (2017) Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Major Depression. *Psychiatr Danub* 29: 179–185.
<https://doi.org/10.24869/psyd.2017.179>
50. Dimitrakis E, Katsarou M-S, Lagiou M, Papastefanopoulou V, Stanitsa E, Spandidos DA, Tsatsakis A, Papageorgiou S, Moutsatsou P, Antoniou K, Kroupis C, Drakoulis N (2022) Association of vitamin D receptor gene TaqI polymorphism with Alzheimer's disease in a Southeastern European Caucasian population. *Exp Ther Med* 23: 341.
<https://doi.org/10.3892/etm.2022.11271>
51. Shboul M, Darweesh R, Abu Zahraa A, Bani Domi A, Khasawneh AG (2024) Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and schizophrenia. *Biomed Rep* 21: 134.
<https://doi.org/10.3892/br.2024.1822>
52. Guerini FR, Agliardi C, Oreni L, Groppo E, Bolognesi E, Zanzottera M, Caputo D, Rovaris M, Clerici M (2023) Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Predicts the Outcome of Multidisciplinary Rehabilitation in Multiple Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci* 24: 13379.
<https://doi.org/10.3390/ijms241713379>
53. Zhang Z, Liu J, Jiang G, Yu H (2022) Vitamin D receptor gene variants and serum vitamin D in childhood autism spectrum disorder. *Mol Biol Rep* 49: 9481–9488.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07829-9>
54. Christou N, Mathonnet M (2013) Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg* 150: 249–256.
<https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2013.04.003>
55. Gáll Z, Székely O (2021) Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings. *Nutrients* 13: 3672.
<https://doi.org/10.3390/nu13113672>
56. Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne THJ (2008) Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 187: 343–350.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.09.032>
57. Burne THJ, McGrath JJ, Eyles DW, Mackay-Sim A (2005) Behavioural characterization of Vitamin D receptor knockout mice. *Behav Brain Res* 157: 299–308.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.07.008>
58. Oliveri AN, Glazer L, Mahapatra D, Kullman SW, Levin ED (2020) Developmental exposure of zebrafish to vitamin D receptor acting drugs and environmental toxicants disrupts behavioral function. *Neurotoxicol Teratol* 81: 106902.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106902>
59. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P (2019) Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr* 28: 689–694.
[https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28\(4\).0003](https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0003)
60. Pignolo A, Mastrilli S, Davi C, Arnao V, Aridon P, Dos Santos Mendes FA, Gagliardo C, D'Amelio M (2022) Vitamin D and Parkinson's Disease. *Nutrients* 14: 1220.
<https://doi.org/10.3390/nu14061220>
61. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, Kolahdooz F, Mirzaei H, Zaroudi M, Ghaderi A, Asemi Z (2019) The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 94: 109651.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109651>
62. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N (2020) Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med* 42: 11–21.
https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19
63. Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH (2013) The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Res Rev* 12: 1013–1023.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.004>
64. Levin ED (2006) *Neurotransmitter Interactions and Cognitive Function*. Birkhäuser. Basel.
65. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R (2023) Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients* 15: 769.
<https://doi.org/10.3390/nu15030769>

66. *Quialheiro A, D'Orsi E, Moreira JD, Xavier AJ, Peres MA* (2023) The association between vitamin D and BDNF on cognition in older adults in Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 56: 109.
<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004134>
67. *Peitl V, Silić A, Orlović I, Vidrih B, Crnković D, Karlović D* (2020) Vitamin D and Neurotrophin Levels and Their Impact on the Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 79: 179–185.
<https://doi.org/10.1159/000504577>
68. *Hoyng SA, De Winter F, Gnani S, de Boer R, Boon LI, Korvers LM, Tannemaat MR, Malessy MJA, Verhaagen J* (2014) A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF. *Exp Neurol* 261: 578–593.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.08.002>
69. *Hidalgo C, Carrasco MA* (2011) Redox control of brain calcium in health and disease. *Antioxid Redox Signal* 14: 1203–1207.
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3711>
70. *Gleichmann M, Mattson MP* (2011) Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. *Antioxid Redox Signal* 14: 1261–1273.
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3386>
71. *Jiao K-P, Li S-M, Lv W-Y, Ju M-L, He H-Y* (2017) Vitamin D3 repressed astrocyte activation following lipopolysaccharide stimulation in vitro and in neonatal rats. *NeuroReport* 28: 492.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000782>
72. *Chowdhury R, Stevens S, Ward H, Chowdhury S, Sajjad A, Franco OH* (2012) Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 27: 581–591.
<https://doi.org/10.1007/s10654-012-9729-z>
73. *Norlin M* (2020) Effects of vitamin D in the nervous system: Special focus on interaction with steroid hormone signalling and a possible role in the treatment of brain cancer. *J Neuroendocrinol* 32: e12799.
<https://doi.org/10.1111/jne.12799>
74. *Verma R, Kim JY* (2016) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Facilitates M2 Polarization and Upregulates TLR10 Expression on Human Microglial Cells. *Neuroimmunomodulation* 23: 75–80.
<https://doi.org/10.1159/000444300>
75. *Kesby JP, Cui X, Burne THJ, Eyles DW* (2013) Altered dopamine ontogeny in the developmentally vitamin D deficient rat and its relevance to schizophrenia. *Front Cell Neurosci* 7: 111.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00111>
76. *Harms LR, Burne THJ, Eyles DW, McGrath JJ* (2011) Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 657–669.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.009>
77. *Tang H, Hua F, Wang J, Yousuf S, Atif F, Sayeed I, Stein DG* (2015) Progesterone and vitamin D combination therapy modulates inflammatory response after traumatic brain injury. *Brain Inj* 29: 1165–1174.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1035330>
78. *Ciobanu AM, Petrescu C, Anghele C, Manea MC, Ciobanu CA, Petrescu DM, Antonia MO, Riga S* (2023) Severe Vitamin D Deficiency-A Possible Cause of Resistance to Treatment in Psychiatric Pathology. *Medicina (Kaunas)* 59: 2056.
<https://doi.org/10.3390/medicina59122056>
79. *Lane CA, Hardy J, Schott JM* (2018) Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 25: 59–70.
<https://doi.org/10.1111/ene.13439>
80. *Weller J, Budson A* (2018) Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res* 7: F1000 Faculty Rev-1161.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
81. *Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T* (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis* 8: 313–321.
<https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
82. *Lai R-H, Hsu C-C, Yu B-H, Lo Y-R, Hsu Y-Y, Chen M-H, Juang J-L* (2022) Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: Animal model and human cohort studies. *Aging Cell* 21: e13670.
<https://doi.org/10.1111/acel.13670>
83. *Gezen-Ak D, Atasoy IL, Candaş E, Alaylioglu M, Yilmazer S, Dursun E* (2017) Vitamin D Receptor Regulates Amyloid Beta 1-42 Production with Protein Disulfide Isomerase A3. *ACS Chem Neurosci* 8: 2335–2346.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00245>

84. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RGJ, van Heemst D (2009) VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 30: 466–473.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.001>
85. Cao L, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Zhu X-C, Lu H, Tan M-S, Yu J-T (2016) Dietary Patterns and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 53: 6144–6154.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9516-4>
86. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D (2011) Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 59–65.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glq185>
87. Choi KW, Kim Y-K, Jeon HJ (2020) Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol* 1191: 219–235.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
88. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 593–602.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
89. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY (2017) Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull* 143: 783–822.
<https://doi.org/10.1037/bul0000102>
90. Liu H, He Y, Beck J, da Silva Teixeira S, Harrison K, Xu Y, Sisley S (2021) Defining vitamin D receptor expression in the brain using a novel VDRCre mouse. *J Comp Neurol* 529: 2362–2375.
<https://doi.org/10.1002/cne.25100>
91. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH (2019) Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron* 102: 75–90.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
92. Wang J, Guo M-N, Liu Z-Z, Ma S-F, Liu W-J, Qian J-J, Zhang W-N (2021) PGC-1 α reduces Amyloid- β deposition in Alzheimer's disease: Effect of increased VDR expression. *Neurosci Lett* 744: 135598.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135598>
93. Sultan S (2022) Neuroimaging changes associated with vitamin D Deficiency – a narrative review. *Nutr Neurosci* 25: 1650–1658. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1888206>
94. Haenisch B, Bönisch H (2011) Depression and antidepressants: Insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther* 129: 352–368.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.12.002>
95. Jaumotte JD, Wyrostek SL, Zigmond MJ (2016) Protection of cultured dopamine neurons from MPP(+) requires a combination of neurotrophic factors. *Eur J Neurosci* 44: 1691–1699.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13252>
96. Cereda G, Enrico P, Ciappolino V, Delvecchio G, Brambilla P (2021) The role of vitamin D in bipolar disorder: Epidemiology and influence on disease activity. *J Affect Disord* 278: 209–217.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.039>
97. Patrick RP, Ames BN (2015) Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 29: 2207–2222.
<https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
98. Goldsmith HH, Lemery KS (2000) Linking temperamental fearfulness and anxiety symptoms: a behavior–genetic perspective. *Biol Psychiatry* 48: 1199–1209.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01003-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01003-9)
99. Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, Young AH (2020) The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol* 1191: 141–153.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
100. Doshi A, Chataway J (2016) Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)* 16: s53–s59.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6s-s53>
101. Garg N, Smith TW (2015) An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* 5: e00362.
<https://doi.org/10.1002/brb3.362>
102. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X (2018) Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 31: 752–759.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
103. Pierrot-Desilligny C, Souberbielle J-C (2017) Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 14: 35–45.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>

104. Zhang Y-J, Zhang L, Chen S-Y, Yang G-J, Huang X-L, Duan Y, Yang L-J, Ye D-Q, Wang J (2018) Association between VDR polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Neurol Sci* 39: 225–234.
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3175-3>
105. Al-Temaimi RA, Al-Enezi A, Al-Serri A, Alroughani R, Al-Mulla F (2015) The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Multiple Sclerosis in a Case-Control Study from Kuwait. *PLoS One* 10: e0142265.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142265>
106. Baird G, Cass H, Slonims V (2003) Diagnosis of autism. *BMJ* 327: 488–493.
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7413.488>
107. Máčová L, Bičíková M, Ostatníková D, Hill M, Stárka L (2017) Vitamin D, neurosteroids and autism. *Physiol Res* 66: S333–S340.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933721>
108. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atrani AA, El-Houfey AA, Othman HA-K, Bjørklund G, Jia F, Urbina MA, Abo-Elela MGM, Ahmad F-A, Abd El-Baseer KA, Ahmed AE, Abdel-Salam AM (2018) Retracted: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 59: 20–29.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12652>
109. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, Hallak J, Howland JG (2019) An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 64: 5–17.
<https://doi.org/10.1177/0706743718773728>
110. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A (2014) Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3863–3872.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1887>
111. Zhu J-L, Luo W-W, Cheng X, Li Y, Zhang Q-Z, Peng W-X (2020) Vitamin D deficiency and Schizophrenia in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Psychiatry Res* 288: 112959.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112959>
112. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA (2019) Treatment strategies for ADHD: An evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry* 24: 390–408.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
113. Yan J, Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook EH, Goldman D, Heston LL, Chen J, Burkhart P, Li W, Shibayama A, Sommer SS (2005) Vitamin D receptor variants in 192 patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Neurosci Lett* 380: 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.018>
114. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, Boggis A (2014) Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 204: 306–315.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.132126>
115. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW (2019) Epilepsy in adults. *Lancet* 393: 689–701.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
116. Procopio M, Marriott PK (1998) Seasonality of birth in epilepsy: a Danish study. *Acta Neurol Scand* 98: 297–301.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb01737.x>
117. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A (2012) Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy & Behav* 24: 131–133.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.03.011>
118. Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P (2005) Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull* 67: 156–160.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.06.022>
119. Kalueff AV, Keisala T, Minasyan A, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P (2006) Behavioural anomalies in mice evoked by “Tokyo” disruption of the Vitamin D receptor gene. *Neurosci Res* 54: 254–260.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.12.008>
120. Jiang P, Zhu W-Y, He X, Tang M-M, Dang R-L, Li H-D, Xue Y, Zhang L-H, Wu Y-Q, Cao L-J (2015) Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood Temporal Lobe Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health* 12: 13913–13922.
<https://doi.org/10.3390/ijerph121113913>
121. Alshahrani F, Aljohani N (2013) Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients* 5: 3605–3616.
<https://doi.org/10.3390/nu5093605>

122. *Holick MF* (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–281.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
123. *Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP* (2008) Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 9: 107–118.
<https://doi.org/10.1517/14656566.9.1.107>
124. *Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B* (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr* 80: 752–758.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.752>
125. *Heaney RP* (2004) Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 80: 1706S–1709S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1706S>
126. *Hanley DA, Davison KS* (2005) Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr* 135: 332–337.
<https://doi.org/10.1093/jn/135.2.332>
127. *Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M* (2013) Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 12: 976–989.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
128. *Holick MF* (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18: 153–165.
<https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
129. *Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML* (2009) Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 124: e362–370.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-0051>
130. *Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE* (2012) Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: A national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 26–35.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04320.x>
131. *Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piłkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G* (2013) Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep* 65: 271–278.
[https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71003-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71003-X)
132. *Harms LR, Turner KM, Eyles DW, Young JW, McGrath JJ, Burne THJ* (2012) Attentional processing in C57BL/6J mice exposed to developmental vitamin D deficiency. *PLoS One* 7: e35896.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035896>
133. *Fernandes de Abreu DA, Nivet E, Baril N, Khrestchatisky M, Roman F, Féron F* (2010) Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 208: 603–608.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.005>
134. *Key B, Devine CA* (2003) Zebrafish as an experimental model: strategies for developmental and molecular neurobiology studies. *Methods Cell Sci* 25: 1–6.
<https://doi.org/10.1023/B:MICS.0000006849.98007.03>
135. *Hill AJ, Teraoka H, Heideman W, Peterson RE* (2005) Zebrafish as a model vertebrate for investigating chemical toxicity. *Toxicol Sci* 86: 6–19.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi110>
136. *Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF* (1995) Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev Dyn* 203: 253–310.
<https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
137. *Choe S-K, Kim C-H* (2023) Zebrafish: A Powerful Model for Genetics and Genomics. *Int J Mol Sci* 24: 8169.
<https://doi.org/10.3390/ijms24098169>
138. *Uthaiyah CA, Devaru NC, Shivakumar NH, R R, Madhunapantula SV* (2022) Vitamin D Mitigates Hyperglycemia-Induced Cognition Decline in Danio rerio (Zebrafish) through the Activation of Antioxidant Mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 11: 2114.
<https://doi.org/10.3390/antiox11112114>
139. *Mayne PE, Burne THJ* (2019) Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci* 42: 293–306.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.01.003>
140. *Prono F, Bernardi K, Ferri R, Bruni O* (2022) The Role of Vitamin D in Sleep Disorders of Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 23: 1430.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031430>

141. *Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G* (2005) Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 161: 306–312.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.015>
142. *Morales E, Guxens M, Llop S, Rodríguez-Bernal CL, Tardón A, Riaño I, Ibarluzea J, Lertxundi N, Espada M, Rodriguez A, Sunyer J, INMA Project* (2012) Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics* 130: e913–920.
<https://doi.org/10.1542/peds.2011-3289>
143. *Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, Thoang DD, Tran TD, Tuan T, Fisher J, Biggs B-A* (2014) Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: A prospective cohort study. *PLoS One* 9: e99005.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099005>
144. *Tylavsky FA, Kocak M, Murphy LE, Graff JC, Palmer FB, Völgyi E, Diaz-Thomas AM, Ferry RJ* (2015) Gestational Vitamin 25(OH)D Status as a Risk Factor for Receptive Language Development: A 24-Month, Longitudinal, Observational Study. *Nutrients* 7: 9918–9930.
<https://doi.org/10.3390/nu7125499>
145. *Rastegar-Moghaddam SH, Alipour F, Hosseini M, Ebrahimzadeh-Bideskan A* (2023) Anti-apoptotic and neurogenic properties in the hippocampus as possible mechanisms for learning and memory improving impacts of vitamin D in hypothyroid rats during the growth period. *Life Sci* 312: 121209.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121209>
146. *Lapmanee S, Bhubhanil S, Sriwong S, Yuajit C, Wongchitrat P, Teerapornpuntakit J, Suntornsaratoon P, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N* (2023) Oral calcium and vitamin D supplements differentially alter exploratory, anxiety-like behaviors and memory in male rats. *PLoS One* 18: e0290106.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290106>
147. *Abdel-Wahab AF, Afify MA, Mahfouz AM, Shahzad N, Bamagous GA, Al Ghamdi SS* (2017) Vitamin D enhances antiepileptic and cognitive effects of lamotrigine in pentylenetetrazole-kindled rats. *Brain Res* 1673: 78–85.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.08.011>
148. *Lambert JJ, Cooper MA, Simmons RDJ, Weir CJ, Beelli D* (2009) Neurosteroids: Endogenous allosteric modulators of GABAA receptors. *Psychoneuroendocrinology* 34: S48–S58.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.009>
149. *Nonaka K, Akiyama J, Yoshikawa Y, Une S, Ito K* (2020) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-6 Production by C2C12 Myotubes. *Medicina (Kaunas)* 56: 450.
<https://doi.org/10.3390/medicina56090450>
150. *Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik AV, Druzhilovskii DS, Pogodin PV, Poroikov VV* (2014) Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chem Heterocycl Comp* 50: 444–457.
<https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
151. *Hu X-B, Duan T-T, Liu J, Zhu G-L, Cao Z-H, Feng S-L* (2020) Effect of vitamin D supplementation on pancreatic β -cell destruction and type 1 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 134: 41–43.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001239>
152. *Carlberg C, Muñoz A* (2022) An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol* 79: 217–230.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>
153. *Peng J, Liu Y, Xie J, Yang G, Huang Z* (2020) Effects of vitamin D on drugs: Response and disposal. *Nutrition* 74: 110734.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110734>
154. *Tiller JWG* (2013) Depression and anxiety. *Med J Aust* 199: S28–S31.
<https://doi.org/10.5694/mja12.10628>
155. *Huang Y-Y, Gan Y-H, Yang L, Cheng W, Yu J-T* (2024) Depression in Alzheimer's Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. *Biol Psychiatry* 95: 992–1005.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008>
156. *Krynicky CR, Uptegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE* (2018) The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 137: 380–390.
<https://doi.org/10.1111/acps.12873>
157. *Sangha A, Quon M, Pfeffer G, Orton S-M* (2023) The Role of Vitamin D in Neuroprotection in Multiple Sclerosis: An Update. *Nutrients* 15: 2978.
<https://doi.org/10.3390/nu15132978>

158. *Gatera VA, Lesmana R, Musfiroh I, Judistiani RTD, Setiabudiawan B, Abdulah R* (2021) Vitamin D Inhibits Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation in A549 Cells by Downregulating Inflammatory Cytokines. *Med Sci Monit Basic Res* 27: e931481.
159. *Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, Akhondzadeh S, Benedetti F, Canoe C, Cramer H, Cribb L, de Manincor M, Dean O, Deslandes AC, Freeman MP, Gangadhar B, Harvey BH, Kasper S, Lake J, Lopresti A, Lu L, Metri N-J, Mischoulon D, Ng CH, Nishi D, Rahimi R, Seedat S, Sinclair J, Su K-P, Zhang Z-J, Berk M* (2022) Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* 23: 424–455.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
160. *Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J, Pludowski P, Jones G* (2018) Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 550.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
161. *Carlberg C, Haq A* (2018) The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175: 12–17.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>
162. *Carlberg C* (2019) Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients* 11: 676.
<https://doi.org/10.3390/nu11030676>
163. *Beck J, da Silva Teixeira S, Harrison K, Phillips G, He Y, Sisley S* (2022) Paraventricular Vitamin D Receptors are required for glucose tolerance in males but not females. *Front Endocrinol* 13: 869678.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869678>
164. *Liang Q, Cai C, Duan D, Hu X, Hua W, Jiang P, Zhang L, Xu J, Gao Z* (2018) Postnatal Vitamin D intake modulates hippocampal learning and memory in adult mice. *Front Neurosci* 12: 141.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00141>

Neurosteroid Hormone Vitamin D: Modern Prospects

**A. S. Lebedev^{a, b, c}, A. D. Shevlyakov^b, N. P. Ilyin^{a, c}, D. S. Galstyan^{a, c}, K. V. Apukhtin^b,
N. I. Golushko^c, and A. V. Kaluev^{a, b, c, *}**

^a*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health, St. Petersburg, Russia*

^b*Neurobiology Department, Research Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia*

^c*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Vitamin D (calciferol) is a key vitamin, playing an important role in the regulation of the musculoskeletal, immune, cardiovascular and nervous systems. Vitamin D deficiency is a risk factor for multiple brain disorders. Data are also accumulating on the neuroprotective properties of vitamin D, its ability to improve neuronal function and reduce brain disorders. Here, we focus on the latest clinical and preclinical (rodents and zebrafish) data on the role of vitamin D as a neurosteroid hormone, its role in regulating the synthesis and functions of neurotransmitters and neurotrophic factors. A better understanding of the role of vitamin D in brain function may lead to new approaches to the treatment and prevention of vitamin D deficiency-related brain disorders.

Keywords: vitamin D, nervous system, biomedicine, pathologies, traditional and experimental models

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

К ВОПРОСУ О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МИКРОГЛИИ И АСТРОГЛИИ

© 2024 г. М. М. Котова¹, К. В. Апухтин¹, В. С. Никитин², А. В. Калусев^{1, 3, 4, *}

¹Направление «Нейробиология», Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-технологический университет «Сирiuс», Сочи, Россия

²Направление «Иммунология и биомедицина», Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-технологический университет «Сирiuс», Сочи, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский
центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 30.07.2024 г.

После доработки 03.10.2024 г.

Принята к публикации 04.10.2024 г.

Нейроглия является важным компонентом нервной системы и, помимо участия в поддержании гомеостаза нейронов, вовлечена в патогенез многих заболеваний мозга. Недавние данные о гораздо большей (чем считалось ранее) гетерогенности клеток глии поднимают вопрос о пересмотре традиционных классификаций микро- и астроглии с учетом ее многообразной роли в мозге. В работе рассматриваются межтаксонные особенности клеток микроглии и астроцитов человека, грызунов и рыб, которые могут обеспечить более полное понимание роли и гетерогенности нейроглии в мозге. Такие подходы позволят составить реалистичную картину об участии глиальных клеток в нормальных и патологических процессах нервной системы, что в свою очередь может способствовать выявлению новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: микроглия, астроглия, клеточные популяции, грызуны, рыбы

DOI: 10.31857/S0869813924110025, **EDN:** VGMIWV

ВВЕДЕНИЕ

Нейроглия является важной составляющей нервной системы и представляет собой гетерогенную группу клеток, которая включает астроциты, микроглиальные клетки, олигодендроциты, эпендимоциты и их предшественники [1]. Долгое время основной функцией нейроглии считалось обеспечение жизнедеятельности, питания и “тропной” поддержки нейронов. Однако в последнее время понимание биологической роли нейроглии существенно расширяется [2, 3], включая модуляцию активности нейронов [4], нейротрансмиссии [5, 6], про- и противовоспалительных процессов в мозге [7].

Микроглиальные клетки представлены популяцией резидентных макрофагов мозга, выполняющих как иммунную функцию, так и модулирующих синаптиче-

скую пластичность, активность нейронов [8–12] и патогенез ряда заболеваний ЦНС. В частности, микроглия экспрессирует многие гены, ассоциированные с болезнями Альцгеймера и Паркинсона, синдромом Ретта, шизофренией, аутизмом и рассеянным склерозом [13–17, 18]. Характерной особенностью микроглии является ее выраженная трансформация в ответ на патологию ЦНС, когда при повреждении мозга клетки микроглии принимают амебоидную форму, мигрируют к месту поражения и фагоцитируют патогены [19, 20]. До появления иммунологических и молекулярных методов исследования морфологическая трансформация микроглии считалась первичным признаком ее активации при патологии ЦНС [21, 22], переходя от противовоспалительного M2-фенотипа к провоспалительному цитотоксическому M1-фенотипу [23]. Однако в настоящее время показано, что микроглия активна и в здоровом мозге, а ее морфофизиологические особенности скорее всего отражают изменение функций, что требует пересмотра и создания новых классификаций микроглии [24].

Вопрос о классификации астроцитов также актуален, поскольку реактивная микроглия провоцирует «активацию» провоспалительных A1-астроцитов [25] на фоне снижения протекторных (по аналогии с M2-микроглией) A2-астроцитов [26]. Отдельно существует проблема гомологии подтипов микро- и астроглии между разными биологическими таксонами, требуя понимания морфофункциональных особенностей данных клеток у различных позвоночных организмов. В работе рассматривается современное состояние исследований микро- и астроглии млекопитающих (грызунов) и рыб зебрданнио (*zebrafish*, *Danio rerio*), которые могут лечь в основу более полной систематики нейроглии. Это позволит составить реалистичную картину роли глиальных клеток в норме и при патологиях ЦНС, что в свою очередь может способствовать выявлению новых терапевтических мишеней.

ОНТОГЕНЕЗ НЕЙРОГЛИИ

Микроглия как резидентные мозговые макрофаги [27] у мышей возникает тремя путями [28] (см. рис. 1). Источником микроглии в эмбриональном периоде являются миелоидные предшественники (eEMP) с фенотипом $c\text{-Kit}^{\text{lo}}\text{CD41}^{\text{lo}}$ – низкой экспрессией тирозинкиназы $c\text{-Kit}$ и интегрина альфаIIb (CD41). У мышей такой фенотип клеток возникает примерно на 8-й эмбриональный день в желточном мешке, т.е. до закладки других типов глиальных клеток [29]. Далее из этих клеток возникают премакрофаги (pMF), которые проникают в развивающийся мозг через сосудистую сеть [30]. Эмбриональное происхождение eEMP также имеют и остальные макрофаги взрослой ЦНС, защищенной гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), тогда как большинство макрофагов вне ЦНС заменяется первой гемопоэтической волной из тулб-зависимых эритроидных миелоидных предшественников (EMPs) [31].

Окончательный гемопоэз начинается у мышей с генерации гемопоэтических стволовых клеток (HSC) на 11-й день, которые (как и EMPs) сначала локализуются в печени плода, а затем в костном мозге [32]. Микроглия, происходящая из EMPs, сохраняется на протяжении всей взрослой жизни [32], однако некоторые ее субпопуляции могут возникать на 13-й эмбриональный день в результате второй волны кроветворения [33]. Интересно, что приобретение идентичности микроглии *in situ* происходит в результате воздействия местных тканеспецифичных факторов [34], включая трансформирующий фактор роста TGF- β [35], тогда как характерные признаки микроглии (экспрессия маркерных генов и эпигенетические метки) быстро теряются при культивировании клеток *ex vivo* [36, 37]. Изучение происхождения микроглии у рыб зебрданнио показало вклад трех потенциальных предшественников микроглии (eEMP, EMP и HSC), пространственное и временное распределение которых легче определить, чем у мышей, благодаря прозрачности тканей эмбрионов рыб [38]. Микроглия у эмбрионов зебрданнио происходит из $c\text{-myb}$ -независимых eEMP, однако после рождения замещается

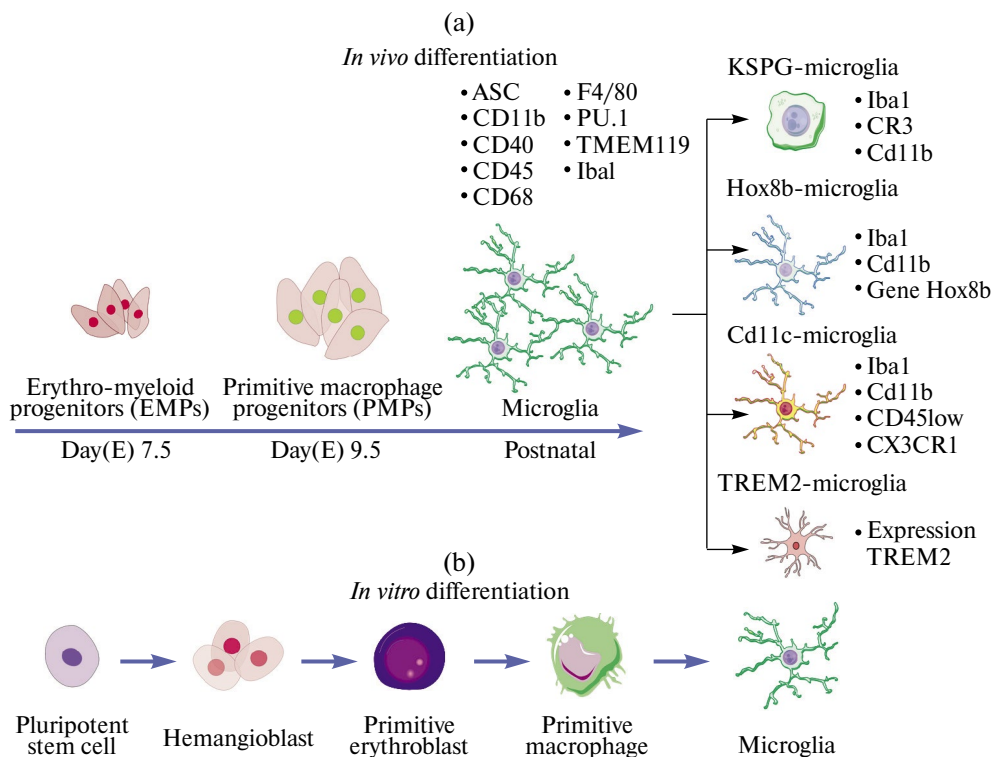


Рис. 1. Предполагаемый онтогенез микроглиальных клеток у грызунов (a) и в моделях *in vitro* (b). Предшественниками микроглии являются миелоидные предшественники (eEMP), возникающие на 8-й эмбриональный день в желточном мешке, из которых происходит генерация премакрофагов (pMF), проникающие в закладку мозга через сосудистую сеть и в дальнейшем дифференцирующиеся в разные подтипы микроглиальных клеток. Указаны подтипы микроглии, выделенные на основе дифференциальной экспрессии маркеров (см. табл. 1): Iba1 – ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1, CR3 – фагоцитарный рецептор системы комплемента, CD11b – интегрин альфа-M, Hox8b-гомеобоксный белок, CD45 – тирозинфосфатаза С рецепторного типа, CX3CR1 – хемокиновый рецептор 1 с мотивом CX3C (рецептор фракталкина), TREM2 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2. При дифференциации микроглии *in vitro* (b) используются протоколы, начинающиеся с плюрипотентных стволовых клеток (iPSCs), путем их перепрограммирования с помощью сверхэкспрессии ряда транскрипционных факторов с последующей дифференциацией в гемангиобласты, примитивные эритробласты и примитивные макрофаги. Современные протоколы дифференциации iPSCs позволяют преобразовать их в нейроны, астроциты и олигодендроциты.

с-myb-зависимыми клетками, происходящими из HSC [38]. И хотя еще предстоит показать, различаются ли функционально популяции микроглии рыб из eEMP и HSC, онтогенез макрофагов мозга может быть не только более сложным, чем считалось ранее, но и существенно отличаться у разных таксонов.

Предшественниками астроцитов в нервной системе млекопитающих считаются клетки радиальной глии (рис. 2), развивающиеся из нейроэпителия и являющиеся первичными стволовыми клетками-предшественниками нейронов [39]. Они располагаются в вентрикулярной зоне головного мозга и под воздействием региональных сигналов, например, дорсального костного морфогенетического белка (BMP) и вентрального белка Shh (Sonic hedgehog), дифференцируются в разные подтипы предшественников,

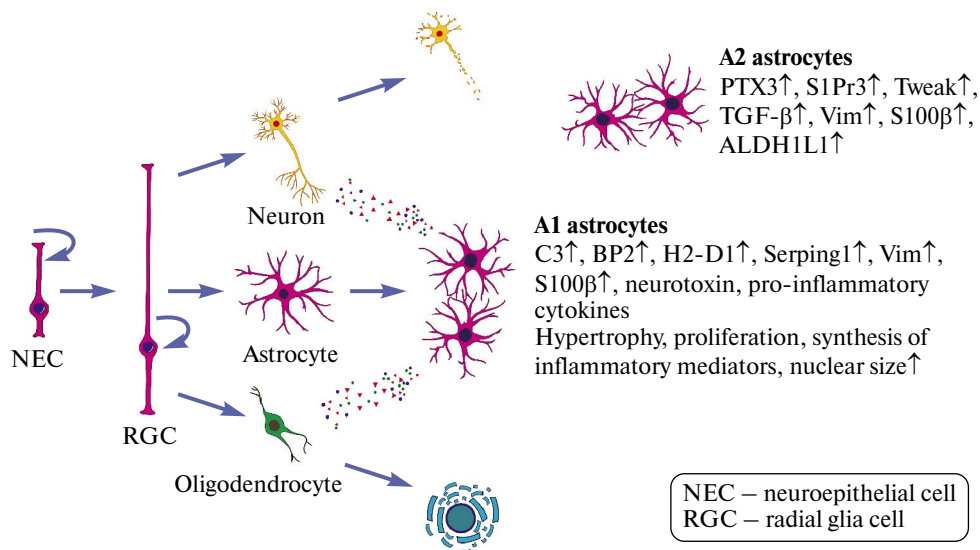


Рис. 2. Предполагаемый онтогенез астроцитов млекопитающих. Предшественниками астроцитов в нервной системе млекопитающих являются клетки радиальной глии (RGC), развивающиеся из клеток нейроэпителия (NEC). Указаны популяции по бинарной A1/A2 классификации астроцитов с уникальными для подтипов маркерами: C3 – белок системы комплемента, BP2 – белок связывания инсулин-подобного фактора роста 2, Serping1 – белок семейства серпинов G, Vim – структурный белок виментин, S100β – кальций-связывающий белок В семейства S100, PTX3 – белок семейства пентраксинов, S1Pr3 – рецептор 3 сфингозин-1-фосфата, Tweak – ассоциированный с клеточной поверхностью трансмембранный белок II типа, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β, ALDH1L1 – 10-формилтетрагидрофолат дегидрогеназа.

способных генерировать нейроны, астроциты, олигодендроциты и эпендимоциты [40, 41]. Данное региональное разнообразие клеток-предшественников лежит в основе не только гетерогенности нейронов, но и обеспечивает развитие глиальных подтипов на более поздних стадиях онтогенеза [42].

МИКРОГЛИЯ

Традиционная классификация

Активация микроглиальных клеток может быть запущена экзогенными сигналами, например, патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns, PAMP: структурами инфекционного происхождения, бактериальными липополисахаридами, патогенным генетическим материалом и вирусами [43]) либо эндогенными сигналами, например, молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждениями клетки (damage-associated molecular patterns, DAMPs: нуклеотидами, белковыми агрегатами, в т.ч. β-амилоидными бляшками Aβ) и цитокинами, секретируемыми клетками микро- и астроглии [44, 45].

M1-поляризация макрофагов активируется сигнальным каскадом с участием STAT1, который является фактором транскрипции [46] и активирует транскрипционный фактор и интерферон-регулирующий фактор 5 (IRF5), стимулируя выработку провоспалительных цитокинов интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1β, IL-12, IL-23 и фактора некроза опухоли (TNF), а также хемокинов CCL5, CCL20, CXCL1, CXCL9, CXCL10, рекрутирующих клетки иммунной системы [23]. Такая активированная M1-микроглия

характеризуется экспрессией NADPH-оксидазы, генерирующей супероксид-радикал и активные формы кислорода (АФК), индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и матриксной металлопротеиназой 12 (MMP-12) [47, 48], а также белков CD16 и CD32 (мембранных рецепторов IgG), CD40 и CD86 (антигенов активации Т-лимфоцитов) [49, 50], белков главного комплекса гистосовместимости МНС II, мобилизирующего иммунные клетки для воспалительного ответа [50] (см. рис. 1).

В свою очередь, IL-4, IL-13 и IL-10, а также транскрипционный фактор PPAR γ , активируют противовоспалительный M2-фенотип, способствуя восстановлению гомеостаза нервной системы [51]. M2-микроглия секретирует противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-4 и TGF β), хемокины (CCL2, CCL22, CCL17, CCL24), факторы роста (инсулиноподобный фактор роста I, фактор роста фибробластов FGF, колоние-стимулирующий фактор 1 CSF-1), нейротрофические факторы (фактор роста нервов NGF, нейротрофический фактор мозга BDNF, нейротрофины 4/5, нейротрофический фактор глиальных клеток GDNF) и програнулин [50, 52]. M2-клетки характеризуются поверхностными маркерами, в частности CD206 (маннозный рецептор, который распознает остатки гликановых цепочек белков на поверхности микроорганизмов) [53] и CD163 (скавенджер-рецептор, участвующий в очищении организма от комплексов гемоглобин-гаптоглобин и таким образом снижающий окислительный стресс) [54]. Важными биомаркерами являются экспрессия M2-клетками аргиназы-1 (ARG1), расщепляющей аргинин на мочевины и орнитин (для образования пролина и полиамидов, необходимых для восстановления тканей) [55, 56], а также соотношение в клетках микроглии секретируемых интерлейкинов и поверхностных рецепторов (например, IL-12^{high}/IL-10^{low} [57] и CD14^{high}/CD16 – характеризует M1, а CD14^{low}/CD16⁺ M2-фенотип микроглии) [58]. Определение промежуточных фенотипов между M1 и M2 осуществляется путем анализа маркеров, относимых одновременно к двум фенотипам (например, CD86⁺/CD206⁺). Наличие M1-маркеров МНС II и CD86 на фоне высокого уровня IL-10 и низкого уровня IL-12, а также отсутствия FIZZ1 и Ym1 (что характерно для M2) может свидетельствовать о промежуточном микроглиальном фенотипе [23].

Однако разделение микроглии на два полярных фенотипа в настоящее время активно пересматривается, поскольку микроглиальные клетки выполняют различные функции в ЦНС, неодинаково реагируют на триггеры и характеризуются разными молекулярными маркерами [24]. Другим аргументом в пользу пересмотра бинарной классификации микроглии является ее региональная гетерогенность. Например, в зависимости от структуры мозга различаются скорость самообновления микроглии как в нормальных условиях, так и при действии внешних стимулов [59, 60], а также дифференциальная экспрессия генов [61], часто оцениваемая для определения субпопуляций клеток других тканей, но лишь недавно примененная к микроглии (см. табл. 1 и рис. 1). Далее будут рассмотрены некоторые недавно охарактеризованные подтипы нейроглиальных клеток, отражающие их более сложную гетерогенную природу и функциональную роль в ЦНС.

Новые подтипы микроглии

KSPG-микроглия. Для микроглии грызунов характерна гетерогенность экспрессии кератансульфат-протеогликана (KSPG) внеклеточного матрикса, который участвует в регуляции клеточной адгезии и роста аксонов [62]. Активно экспрессирующий его подтип микроглии (т.н. KSPG-микроглия) выявляется с помощью антитела 5D4 преимущественно в гиппокампе, стволе мозга и обонятельных луковицах, а также в коре и мозжечке. С морфологической точки зрения данная субпопуляция является клетками разветвленной микроглии и характеризуется маркерами Iba1 (воспалительный фактор аллотрансплантата 1), CR3 и CD11b [62, 63]. CR3 представляет собой фагоцитарный рецептор системы комплемента, вовлеченный в регуляцию клиренса растворимого

Таблица 1. Некоторые дифференциально экспрессируемые маркеры микроглии у грызунов

Подтипы микроглии	Дополнительные маркеры клеток	Функция	Ссылки
<i>KSPG-микроглия</i>	Iba1, CR3, CD11b	Появляется при патологических состояниях нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, травмы мозга и инсульт	[62, 63, 65]
<i>Hox8b-микроглия</i>	Iba1, CD11b	Вовлечена в регуляцию тревожности, груминга и социального поведения	[33, 67, 69]
<i>CD11c-микроглия</i>	Iba1, CD11b, CD45low, CX3CR1	Регулирует процессы нейрогенеза и миелинизации	[71]
<i>TREM2-микроглия</i>	—	Регулирует пролиферацию, выживаемость и метаболизм клеток, вовлечена в патогенез болезни Альцгеймера	[73, 74]

бета-амилоида, указывая на роль микроглии в патогенезе болезни Альцгеймера [64]. KSPG-микроглия также обнаружена в мозге грызунов при патологических процессах, в т.ч. в моделях инсульта, нейротравмы и бокового амиотрофического склероза [65, 66].

Hox8b-микроглия. К данной субпопуляции можно отнести разветвленные микроглиальные клетки, описанные в коре и обонятельных луковицах, характеризующиеся наличием Iba1 и CD11b, и экспрессирующие ген *Hox8b* [33, 67]. Эти клетки сосуществуют с *Hoxb8*-негативной субпопуляцией, при этом не различаясь в экспрессии других сигнатурных генов микроглии (*Tmem119*, *Sall1*, *Sall3*, *Gpr56* и *Ms4a7*) и генов гемопоэтического онтогенеза (*Clell2a*, *Klra2* и *Lilra5*) [33, 68]. Интересно, что *Hoxb8* экспрессируется не во взрослом мозге, а микроглиальными предшественниками до инфильтрации ЦНС [33]. На сегодня нет однозначного ответа о функциях *Hox8b*-микроглии, однако нокаут по гену *Hoxb8* у мышей приводит к выраженным нарушениям ЦНС – повышенной тревожности, патологическому грумингу и дефициту социального поведения [69], указывая на большую значимость данного гемопоэтического гена в ЦНС.

CD11c-микроглия. В отдельную субпопуляцию выделяют клетки, экспрессирующие интегрин 11с (CD11с) [70], которые обнаруживаются преимущественно в мозолистом теле и белом веществе мозжечка. Данный тип микроглии экспрессирует гены нейрогенеза и миелинизации, а также секретирует инсулиноподобный фактора роста 1 (IGF1), снижение уровня которого нарушает миелинизацию в процессе развития. Таким образом, вероятной функцией CD11с-микроглии в мозге неонатальных мышей является участие в нейро- и миелиногенезе. Морфологически эти клетки являются разветвленной микроглией и экспрессируют в качестве биомаркеров Iba1, CD11b и CX3CR1 [71].

TREM2-микроглия. Микроглия также гетерогенна по уровню экспрессии триггерного рецептора 2 (TREM2) на миеоидных клетках [72]. Как и CR3, TREM2 вовлечен в патогенез болезни Альцгеймера, координируя кластеризацию клеток вокруг бляшек Аβ, а также регулируя пролиферацию, выживаемость и метаболизм клеток мозга [73]. Самая высокая плотность TREM2-позитивной микроглии обнаруживается в поясной извилине и латеральной энторинальной коре, в то время как в гипоталамусе и уздечке плотность данных клеток низкая, а в околожелудочковых областях они отсутствуют [74].

Микроглия, поддерживающая нейрогенез. Отмечается также выраженная гетерогенность микроглии по наличию фракталкинового рецептора CX3CR1: экспрессиру-

ющие его клетки менее разветвленной микроглии обнаружены в субвентрикулярной зоне и обонятельной луковице [75, 76]. У взрослых мышей в субвентрикулярной зоне они являются TREM2-отрицательными клетками, а половина из них – Iba1-отрицательными. В обонятельной луковице эти клетки, наоборот, экспрессируют TREM2, а треть из них – CD68. Предполагается, что данная субпопуляция микроглии необходима для выживания нейробластов и их миграции [61, 77].

Сателлитная микроглия. Отдельно можно выделить т.н. сателлитную микроглию – неразветвленные глиальные клетки, контактирующие с сомой нейронов [78]. Они располагаются преимущественно в коре, гиппокампе, таламусе и полосатом теле и характеризуются классическими микроглиальными маркерами Iba1, CD11b и CX3CR1 без собственных уникальных маркеров [78, 79]. Впервые обнаруженная у мышей, эта микроглия в настоящий момент также найдена у крыс и приматов [3, 79].

Темная микроглия. Так называемая «темная» (т.е. более оптически плотная) микроглия взаимодействует с сосудами и обнаруживается в гиппокампе, коре, гипоталамусе и миндалине. В отличие от остальных популяций, она содержит маркеры окислительного стресса (конденсированную цитоплазму, гипертрофированный аппарат Гольджи и изменения морфологии митохондрий) [80]. Интересно, что при болезни Альцгеймера плотность темной микроглии увеличивается, что свидетельствует о повышении уровня окислительного стресса на фоне развития патологии [81]. Также темная микроглия слабо экспрессирует Iba-1 и CX3CR1 и характеризуется наличием CD11b, TREM2 и 4d4, а также, вероятно, участвует в ремоделировании сосудов и поддержании ГЭБ [82, 83].

Иные классификации микроглии

В качестве дополнительной классификации микроглии можно использовать экспрессию уникальных комбинаций биомаркеров при различных патологических состояниях нервной системы. Такая DAM-микроглия (disease-associated microglia) является TREM2-позитивной с повышенной экспрессией генов *ApoE*, *Axl* и *Spp1* и сниженной экспрессией *Cx3cr1* и *P2ry12* [84, 85]. Онтогенетически данные клетки происходят от резидентных клеток микроглии и воспалительных макрофагов. Наиболее ярким примером является фенотип MGnD – микроглия, ассоциированная с болезнью Альцгеймера и рассеянным склерозом [86], которая обнаружена как в модели болезни Альцгеймера на мышах линии 5XFAD, так и в образцах мозга пациентов с данной патологией. При этом у человека обнаружен отдельный тау-ассоциированный кластер микроглии, не выявленный на мышах, что указывает на возможность межвидовой гетерогенности микроглиальных клеток [87]. Вопросы о функциональной роли данной субпопуляции остаются открытыми, однако известно, что переход к фенотипу MGnD регулируется TREM2 [84, 88, 89]. Хотя MGnD уделяется больше внимания как первому изученному DAM-фенотипу, он не единственный: например, описаны фенотипы микроглии, реагирующие на интерферон (IRM) [90], накапливающие липидные капли (LDAM) [91], ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом (ALS) [92], глиомой (GAM) [93], а также болезнью Паркинсона (PD) [94]. Некоторые из DAM-фенотипов, характерные для патологических состояний во взрослом возрасте, также обнаруживаются в развивающейся нервной системе человека, позволяя предположить, что при нейродегенеративных патологиях реактивируются транскрипционные программы развития [95].

Актуальным вопросом является также изменение фенотипа микроглии при хроническом стрессе. На грызунах показано, что на его фоне происходит развитие воспалительной реакции в мозге, ключевую роль в которой играет провоспалительный цитокин IL1 β [96, 97]. При этом данные о развитии нейровоспаления разнятся в моделях *in vitro* и *in vivo*. В частности, активация адренорецепторов микроглии *in vivo* оказывает провоспалительный, а *in vitro* – обратный эффекты [98, 99]. Также интересно праймирование микроглии в результате хронического стресса, в результате чего у грызунов развивается гиперчувствительность к стрессу, которая сохраняется и после прекраще-

ния его действия [100]. Это поднимает вопрос о длительных изменениях микроглии после воздействия стресса, в т.ч. на фоне аффективных патологий, а также о возможной их коррекции путем модуляции микроглии и ее праймирования.

Особенности микроглии зебраданио

Важным также является анализ межвидовых морфофункциональных особенностей микроглии, понимание которых может иметь трансляционную значимость. В целом экспрессия микроглиальных биомаркерных генов (*irf8*, *spi1*, *csflra*, *csflrb*, *mpeg1.1*, *slc7a7*, *p2ry12* и *p2ry13*) высококонсервативна у зебраданио, грызунов и человека. Так, экспрессия микроглиальных генов у зебраданио на 43–45% совпадает с таковой у грызунов [101]. При этом наиболее консервативны гены, которые относятся к метаболическим процессам, развитию организма и иммунной реакции, а наименее консервативны гены, ассоциированные с реакцией микроглии на стресс [101]. Молекулярное фенотипирование микроглии рыб зебраданио развито намного меньше, чем у грызунов, так как большинство дифференциально экспрессируемых маркеров у зебраданио не описано. Исключение составляет TREM2, который участвует в переключении микроглиальных фенотипов у грызунов [102, 103]. И хотя показана роль TREM2 в противовоспалительной активности как зебраданио, так и грызунов, не до конца понятно, насколько его экспрессия у рыб дифференциальна и подходит для классификации [104].

Термин DAM-микроглия применительно к зебраданио на данный момент также не встречается, однако описан транскриптом зебраданио в модели болезни Альцгеймера, что, по сути, может быть основополагающим для распространения данной классификации и на этот модельный организм. В частности, в модели болезни Альцгеймера на зебраданио происходит изменение экспрессии 353 генов в мозге по сравнению с контролем, в то время как у человека обнаружено 128 дифференциально экспрессируемых генов [105]. Однако, несмотря на разницу в количестве таких генов у разных видов, часть из них вовлечены в общие процессы, включая презентацию антигенов, гомеостаз железа и лизосомальную активность [105].

АСТРОГЛИЯ

Традиционная классификация

Как и для микроглии, к астроцитам также была применена бинарная классификация (рис. 2). Считалось, что фенотип A1 является провоспалительным и индуцируется цитокинами M1-микроглии (например, $Il1\alpha$, TNF и $C1q$), а его клетки претерпевают морфологические и геномные изменения, переставая выполнять полезные функции (например, сопровождение синапсов) и становясь нейротоксичными [25], в отличие от A2-фенотипа (см. далее). На клеточных культурах показано, что A1-астроциты секретируют нейротоксин, запускающий нейроапоптоз [106, 107]. Кроме того, они способны вызывать гибель олигодендроцитов и замедлять дифференцировку их предшественников, приводя к гипомиелинизации [106], а также усиливать синаптическое торможение, приводя к когнитивным нарушениям у мышей [108]. Провоспалительное действие A1-астроцитов реализуется за счет секреции белка C3 – участника системы комплемента [106]. A1-астроглия может усугублять состояние нервной системы при различных патологиях. Так, высокий уровень экспрессии C3 обнаруживается у пациентов с болезнью Альцгеймера, а ингибирование рецептора C3 ($C3aR$) устраняет когнитивные нарушения в модели болезни Альцгеймера на мышах [109]. C3 также является участником микроглиально-астроцитарного взаимодействия: микроглия первая активируется при появлении патологических стимулов и далее активирует астроциты, которые в свою очередь модулируют активацию, миграцию и фагоцитоз у микроглии посредством секреции цитокинов [110].

В модели болезни Альцгеймера у мышей снижение С3 приводит к подавлению М1-микроглии и провоспалительных цитокинов, ослабляя нейродегенерацию [111], а повышение уровня этого белка наоборот – к усилению микроглиального фагоцитоза и раннему разрушению синапсов [112]. Поврежденные нейроны, в свою очередь, рекрутируют дополнительные реактивные астроциты и микроглию. Таким образом, взаимодействие между микро- и астроглиальными провоспалительными клетками может быть синергичным и контекст-зависимым при нейродегенеративных заболеваниях. Более того, молекулярные характеристики А1-клеток по результатам транскриптомного анализа указывают на дифференциальную экспрессию ряда маркерных белков (С3, GBP2, H2-D1 и Serpin1 [113], которые даже в рамках одного подтипа астроцитов могут иметь различную чувствительность и специфичность при разных патологиях ЦНС [114].

А2-фенотип, как и А, традиционно считался противовоспалительным и способствующим выживанию, росту и восстановлению нейронов [115]. А2-астроциты характеризуются дифференциальной экспрессией маркерных генов, кодирующих кальций- связывающий белок S100 A10 (S100a10), пентраксин-3 (PTX3), S1Pr3 и Tweak [113]. Функциональная роль А2-астроцитов в большинстве случаев противоположна А1-типу, подавляя активацию микроглиальных клеток за счет секреции трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [116] и способствуя дифференцировке олигодендроцитов и защите белого вещества при повреждении мозга [117]. С другой стороны, в модели неонатального повреждения белого вещества у мышей А2-астроциты нарушают миелинизацию посредством секреции простагландина E2, таким образом (как и А1-тип) демонстрируя важность контекста [118]. В целом остается большое количество вопросов о роли астроцитов в ЦНС и подборе терапии при повреждении мозга (табл. 2). Тем не менее в настоящее время бинарная классификация астроцитов является скорее упрощением, не отражающим всего набора фенотипов астроцитарных клеток и требующим дальнейшего пересмотра классификации всей системы глиальных клеток [24, 26, 119].

Новые подходы к классификации астроцитов

Проблема гетерогенности астроцитов также активно обсуждается в литературе. Например, известно, что астроциты обладают дифференциальной экспрессией генов в зависимости от расположения в разных слоях коры, образуя как минимум 9 субпопуляций [120]. Данная экспрессия изменяется при индукции опосредованного липополисахаридом (LPS) нейровоспаления, выявляя две основные популяции наиболее реагирующих клеток. Первая экспрессирует гены, типичные для белого вещества (*Vim*, кодирующий структурный белок виментин) и глубоких слоев коры (*Id3*, кодирующий ингибитор ДНК-связывающего белка), а при нейровоспалении – гены нейропротекции (ингибитор металлопротеиназ *Timpl*, антиоксидантная глутатионпероксидаза *Gpx1*, нейропротекторный белок теплового шока *Hspb1* и подавляющий нейротоксичность белок *Gap43*) [120]. Кроме того, этот кластер экспрессирует гены, индуцируемые интерфероном (*Psm8*, *Ifitm3*), а также вовлеченные в процесс презентации антигена (*H2-K1*, *H2-T23*, *H2-D1*, кодирующие антигены гистосовместимости) и маркерный ген *Timpl* [120]. Вторая популяция астроцитов, наоборот, практически не обнаруживается в состоянии покоя, но при воспалении характеризуется экспрессией генов, участвующих в регуляции IFN-зависимой транскрипции (*Stat1* и *Stat2*), а также в обработке (*Tap1* и *Tap2*) и презентации антигенов (*H2-Q4*, *H2-K1*, *H2-Ab1*, *H2-D1* и *H2-T23*) [120]. Вероятно, эти астроциты увеличили свою способность к презентации антигенов в результате воздействия интерферонов. Эта популяция обнаруживается в области боковых и третьих желудочков, гиппокампа и первого слоя коры, где клетки активно взаимодействуют с сосудами [120].

Таблица 2. Отдельные открытые вопросы области изучения гетерогенности глиальных клеток

Открытые вопросы

Каким образом контекст-зависимые изменения экспрессии генов микроглии и астроцитов влияют на функциональные свойства глиии?

Какие подходы могут быть использованы для пересмотра классификации глиальных клеток с учетом функциональной роли различных популяций и контекст-зависимых состояний?

Является ли подход к систематизации глиальных клеток на основании РНК-секвенирования релевантным без учета данных по протеому и метаболому?

В какой степени результаты исследований на модельных объектах, таких как зебранию и грызуны, могут быть экстраполированы на человека, учитывая различия в экспрессии генов и клеточных фенотипах?

Как отсутствие коры у рыб зебранию и сильное развитие коры у человека влияют на выявление гомологии клеточных популяций глиии у рыб, грызунов и человека?

Чем обусловлена большая гетерогенность микроглиальных клеток человека по сравнению с животными модельными организмами? Какие функции выполняют уникальные для человека популяции клеток и какие подходы оптимальны для их изучения?

Как систематизировать и сравнивать данные по глиальным клеткам между различными модельными объектами, учитывая различия в гетерогенности клеток у разных видов?

Данные о происхождении микроглиальных клеток грызунов получены преимущественно на одной линии мышей. Насколько эти результаты релевантны для других линий и видов грызунов?

Данные РНК-секвенирования, на основании которых осуществляются попытки пересмотра классификации лишь косвенно могут свидетельствовать о функции клеток. Каким образом оценить функции фенотипов, выделенных на основе РНК-секвенирования?

Какие функции выполняют уникальные популяции микроглии у разных модельных объектов?

Каким образом глиальные клетки вовлечены в процесс регенерации нервной системы у зебранию?

Насколько патоген-ассоциированные фенотипы глиальных клеток (DAM) сопоставимы у разных модельных организмов?

Насколько одинаковы патоген-ассоциированные фенотипы глиальных клеток (DAM) в разных моделях одной патологии, например, в генетической модели болезни Альцгеймера и при введении бета-амилоида?

Как влияет среда на изменение фенотипа микроглии? Как местные тканеспецифичные факторы влияют на приобретение идентичности микроглии *in situ*?

Насколько общепринятые маркеры глиальных клеток (такие как GFAP для астроцитов и Iba-1 для микроглии) являются адекватным способом оценки общего пула глиальных клеток, учитывая дифференциальную экспрессию у разных популяций?

Отражает ли разница в уровне экспрессии KPSG в микроглии у разных линий крыс функциональные различия, связанные с ролью данной микроглии?

Какие новые открытия в области нейробиологии микроглии и астроглии могут изменить текущие представления о патогенезе нейродегенеративных заболеваний и подходах к их лечению?

Каков потенциал клеточной терапии на основе A2-астроцитов при нейродегенеративных заболеваниях, нейровоспалении, ишемии и черепно-мозговой травме?

Каков субпопуляционный состав астроцитов (и их динамика) в ходе онтогенеза зебранию, мыши и человека?

Каковы отличия фенотипов глиии *in vitro*, *in vivo*, в *in vitro* 2D-, 3D-моделях, органоидах и ассемблоидах?

Другие субпопуляции астроцитов также реагируют на воспаление, однако в меньшей степени. Например, подгруппа, которая в норме демонстрирует высокий уровень астроцитарного маркера *Gfap* и маркера синаптогенеза *Thbs4* [120], при воспалении начинает экспрессировать гены *C3*, *CD109* (белка, подавляющего TGF- β сигналинг) и *Igfbp7* (фактора, который тормозит VEGF-индуцированный ангиогенез). Среди субпопуляций астроглии, которые менее вовлечены в воспалительный процесс, обнаруживается группа клеток, экспрессирующих синаптомоделирующий ген *Sparc26*, характерный для олигодендроцитов ген *Nkx6-2*, и ген субъединицы AMPA-рецептора глутамата *Gria1* [120], высококонсервативной у зебрании, грызунов и человека [121]. В целом в настоящий момент существуют предпосылки для формирования фенотипов астроглии, ассоциированных с болезнями наподобие DAM-фенотипов микроглии, что позволило бы определить маркеры патологий и потенциальные терапевтические мишени. Например, отмечена активация и изменение фенотипа астроцитов при старении, нейродегенеративных заболеваниях (включая болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона), инфекциях ЦНС и острой черепно-мозговой травме [106, 122–126].

Особенности астроцитов зебрании

Важным межтаксонным отличием ЦНС млекопитающих от зебрании является отсутствие у рыб звездчатых астроцитов [127]. Изначально предполагалось, что функцию астроцитов у зебрании выполняют некоторые специализированные клетки радиальной глии, которые экспрессируют глиальные биомаркеры (например, глиальный кислый фибриллярный белок GFAP), являются нейрональными предшественниками и, соответственно, вовлечены в нейрогенез [128]. С использованием конфокальной микроскопии показано, что клетки радиальной глии у рыб начинают превращаться в астроцитоподобные на второй день после оплодотворения и обладают дополнительными признаками, характерными для астроцитов млекопитающих, включая экспрессию глутаминсинтазы (GS). Также показано, что критическую роль в морфогенезе астроцитов зебрании играют рецепторы фактора роста фибробластов (*fgfr3* и *fgfr4*) [129]. Тем не менее пока нет однозначных доказательств, что астроциты зебрании аналогичны астроцитам млекопитающих.

Астроциты также активно участвуют в процессе регенерации ЦНС рыб, представляя одну из ключевых особенностей данного модельного объекта. Например, при перерезке спинного мозга у зебрании, в отличие от млекопитающих, происходит образование клетками радиальной глии не глиального рубца, а глиальных мостиков, которые помогают вновь соединить перерезанный спинной мозг и обеспечивают субстрат для последующего отрастания аксонов [128]. В целом ответ нейроглии на перерезку спинного мозга повторяет реакцию нейрогенеза, и поэтому модуляция астроцитов, направленная на формирование или усиление радиального глиального фенотипа, может способствовать более благоприятной регенеративной реакции ЦНС у млекопитающих.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРОГЛИИ

Вопрос о классификации глиальных клеток является актуальным и крайне важным. С одной стороны, основной проблемой при изучении микроглии является устоявшееся применение к ней бинарной M1/M2 номенклатуры периферических макрофагов, что ограничивает представления об их роли в ЦНС рамками регуляции иммунитета. Та же проблема существует и для бинарной классификации астроцитов, фиксируя представление об их фенотипах, как токсичных или нейропротекторных, без учета конкретного состояния нервной системы, которое вариативно при различных патологиях. С другой стороны, отказ от “удобной” полярной дихотомии вызывает необходимость построения новой классификации нейроглии. В настоящий момент ее пытаются решить путем

использования данных РНК-секвенирования для выявления общих популяций клеток по паттернам генной экспрессии. Однако изменение уровня экспрессии генов может лишь косвенно свидетельствовать о функции клеток, а также не отражает их анатомическое расположение. Более того, многие маркерные гены могут иметь непостоянный (флуктуирующий) уровень экспрессии, что может отражать сложную динамику патологических состояний ЦНС, в то время как контекст-зависимые, вновь описанные субпопуляции микроглии в основном отражают специфические состояния активации уже существующей микроглии, а не смесь отдельных субпопуляций.

Также очевидна проблема систематизации данных между различными модельными объектами (в виду гетерогенности клеток у разных видов), что также осложняет и трансляцию полученных результатов на человека. Например, его микроглия представлена множеством подтипов, в то время как у других видов, включая мышей и обезьян, такой значительной гетерогенности не наблюдается, либо она еще не изучена. Кроме того, у человека и грызунов обнаруживается большое количество дифференциально экспрессируемых генов микроглии, в том числе связанных с нейродегенеративными заболеваниями, что также свидетельствует о возможной значительной межтаксоновой разнице в функционировании нейроглии [130].

Тем не менее изучение глиальных клеток на относительно новых (для нейробиологии) модельных объектах, в частности рыбах зебраданио, является весьма перспективным как с эволюционно-физиологической, так и с практической точки зрения. Зебраданио являются удобным организмом для создания трансгенных конструкций благодаря особенностям своей генетики и прозрачности эмбрионов, которые быстро развиваются вне организма матери, позволяя визуализировать и манипулировать определенными типами клеток. Так, используя методы CRISPR-Cas9, показана роль рецепторов фактора роста фибробластов (Fgf) в развитии астроцитов зебраданио [129]. Трансгенные линии рыб можно также использовать для визуализации клеточных линий, например, линии с экспрессией флуоресцентного белка в клетках, экспрессирующих маркер астроцитов GFAP [131]. Кроме того, в настоящий момент на рыбах создано большое число генетических моделей расстройств нервной системы, в т.ч. многочисленные трансгенные модели болезней Альцгеймера, Паркинсона и таупатий [132–134]. Это дает возможность охарактеризовать фенотипы микро- и астроглиальных клеток, ассоциированные с патогенезом, что может упростить типизацию высококонсервативных состояний данных типов глии, которые характерны в том числе и для человека.

Изучение уникальных для зебраданио состояний глиальных клеток также является важной задачей, поскольку может дать ответ на вопрос о высокой регенеративной способности нервной системы рыб. Так, предполагается, что регенерация обусловлена взаимодействиями между радиальными глиальными клетками и макрофагами, и опосредуется макрофагальным TNF [135]. Соответственно, выявление новых аспектов нейрорегенерации можно в дальнейшем использовать в терапии человека. Другой вопрос достаточно ли экспрессии генов для определения состояния клетки, поскольку нет однозначного понимания, как изменение экспрессии преобразует клеточный фенотип. Для более полной картины патогенеза необходимы исследования на уровне протеома [136], однако его оценка сложна для более редких модельных объектов, так как ряд методов основан на использовании антител, которые в настоящий момент разработаны преимущественно для грызунов и человека. Проблему нехватки антител для зебраданио и других модельных объектов можно попытаться преодолеть, используя альтернативные методы исследований, например *in situ* гибридизацию РНК, которая все еще не позволяет оценить протеом, но по крайней мере решает проблему анатомической локализации экспрессируемых генов [137].

В целом изучение и систематизация глиальных клеток у различных таксонов является актуальной задачей современной эволюционной физиологии и нейробиологии. Пересмотр классификации глиальных клеток активно ведется и, вероятно, будет акту-

ален еще длительное время. Он активно стимулируется развитием новых клеточных и молекулярных методов исследования мозга и накоплением экспериментальных данных, которые не укладываются в традиционную бинарную парадигму. Однако в настоящий момент все еще недостаточно материала для создания новой оптимальной и всеобъемлющей классификации нейроглии. В частности, результаты РНК-секвенирования необходимо дополнять оценкой функциональной роли клеток, их локализации и протеомного профилирования.

В свою очередь, решение вопросов о функциональной роли различных популяций клеток и определение контекст-зависимых состояний может пролить свет на механизмы патогенеза заболеваний нервной системы и определить новые терапевтические стратегии. Помимо проблем трансляционного характера, также остается множество открытых фундаментальных вопросов (см. табл. 2), например, о происхождении микроглиальных клеток, соотносимости астроцитов зебраданио и млекопитающих, а также об особенностях микроглиально-астроцитарных взаимодействий у разных видов животных. Решение этих и других вопросов откроет новые перспективы для будущих исследований в области нейробиологии и патофизиологии глии.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (М.М.К., А.В.К.), проведение исследования (М.М.К., А.К.В., Н.В.С., А.В.К.), анализ и обсуждение результатов (М.М.К., А.В.К.), написание и редактирование манускрипта (М.М.К., А.К.В., Н.В.С., А.В.К.), обсуждение и одобрение финальной версии (М.М.К., А.К.В., Н.В.С., А.В.К.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Научно-технологического университета «Сириус» (проект NRB-RND-2116). А.В.К. поддержан Санкт-Петербургским государственным университетом (Pure ID: 95443748). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта человека и животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cichorek M, Kowiański P, Lietzau G, Lasek J, Moryś J (2021) Neuroglia – development and role in physiological and pathophysiological processes. *Folia Morphol* (Warsz) 80: 766–775. <https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0109>
2. Prinz M, Jung S, Priller J (2019) Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell* 179: 292–311. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>
3. Rio-Hortega D (1919) El tercer elemento de los centros nerviosos. I. La microglia en estado normal. II. Intervencion de la microglia en los procesos patologicos. III. Naturaleza probable de la microglia. *Bol de la Soc esp de biol* 9: 69.
4. Liu Y, Shen X, Zhang Y, Zheng X, Cepeda C, Wang Y, Duan S, Tong X (2023) Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells. *Glia* 71: 1383–1401. <https://doi.org/10.1002/glia.24343>
5. Durkee CA, Araque A (2019) Diversity and Specificity of Astrocyte-neuron Communication. *Neuroscience* 396: 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.010>

6. Ma Z, Stork T, Bergles DE, Freeman MR (2016) Neuromodulators signal through astrocytes to alter neural circuit activity and behaviour. *Nature* 539: 428–432.
<https://doi.org/10.1038/nature20145>
7. Carter SF, Herholz K, Rosa-Neto P, Pellerin L, Nordberg A, Zimmer ER (2019) Astrocyte Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Trends Mol Med* 25(2): 77–95.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.006>
8. Akiyoshi R, Wake H, Kato D, Horiuchi H, Ono R, Ikegami A, Haruwaka K, Omori T, Tachibana Y, Moorhouse AJ, Nabekura J (2018) Microglia Enhance Synapse Activity to Promote Local Network Synchronization. *eNeuro* 5.
<https://doi.org/10.1523/eneuro.0088-18.2018>
9. Rodríguez-Iglesias N, Sierra A, Valero J (2019) Rewiring of Memory Circuits: Connecting Adult Newborn Neurons with the Help of Microglia. *Front Cell Dev Biol* 7: 24.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00024>
10. Chen Z, Jalabi W, Hu W, Park HJ, Gale JT, Kidd GJ, Bernatowicz R, Gossman ZC, Chen JT, Dutta R, Trapp BD (2014) Microglial displacement of inhibitory synapses provides neuroprotection in the adult brain. *Nat Commun* 5: 4486.
<https://doi.org/10.1038/ncomms5486>
11. Tay TL, Savage JC, Hui CW, Bisht K, Tremblay M (2017) Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J Physiol* 595: 1929–1245.
<https://doi.org/10.1113/jp272134>
12. Tremblay M, Lowery RL, Majewska AK (2010) Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol* 8: e1000527.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000527>
13. Hüttenrauch M, Ogorek I, Klafki H, Otto M, Stadelmann C, Weggen S, Wiltfang J, Wirths O (2018) Glycoprotein NMB: A novel Alzheimer's disease associated marker expressed in a subset of activated microglia. *Acta Neuropathol Commun* 6: 108.
<https://doi.org/10.1186/s40478-018-0612-3>
14. Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Böttcher C, Amann L, Sagar, Scheiwe C, Nessler S, Kunz P, van Loo G, Coenen VA, Reinacher PC, Michel A, Sure U, Gold R, Grün D, Priller J, Stadelmann C, Prinz M (2019) Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. *Nature* 566: 388–392.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-0924-x>
15. Koyama R, Ikegaya Y (2015) Microglia in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Neurosci Res* 100: 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.06.005>
16. Joe EH, Choi DJ, An J, Eun JH, Jou I, Park S (2018) Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol* 27: 77–87.
<https://doi.org/10.5607/en.2018.27.2.77>
17. Corley E, Holleran L, Fahey L, Corvin A, Morris DW, Donohoe G (2021) Microglial- expressed genetic risk variants, cognitive function and brain volume in patients with schizophrenia and healthy controls. *Transl Psychiatry* 11: 490.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01616-z>
18. Schafer DP, Heller CT, Gunner G, Heller M, Gordon C, Hammond T, Wolf Y, Jung S, Stevens B (2016) Microglia contribute to circuit defects in Mecp2 null mice independent of microglia-specific loss of Mecp2 expression. *eLife* 5: e15224.
<https://doi.org/10.7554/eLife.15224>
19. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, Littman DR, Dustin ML, Gan W-B (2005) ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat Neurosci* 8: 752–758.
<https://doi.org/10.1038/nn1472>
20. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F (2005) Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo. *Science* 308: 1314–1318.
<https://doi.org/10.1126/science.1110647>
21. Morsch M, Radford R, Lee A, Don EK, Badrock AP, Hall TE, Cole NJ, Chung R (2015) In vivo characterization of microglial engulfment of dying neurons in the zebrafish spinal cord. *Front Cell Neurosci* 9: 321.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00321>
22. Torres-Platas SG, Comeau S, Rachalski A, Bo GD, Cruceanu C, Turecki G, Giros B, Mechawar N (2014) Morphometric characterization of microglial phenotypes in human cerebral cortex. *J Neuroinflammation* 11: 12.
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-12>

23. *Jurga AM, Paleczna M, Kuter KZ* (2020) Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Front Cell Neurosci* 14: 198.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00198>
24. *Ransohoff RM* (2016) A polarizing question: Do M1 and M2 microglia exist? *Nat Neurosci* 19: 987–991.
<https://doi.org/10.1038/nn.4338>
25. *Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung WS, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA* (2017) Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541: 481–487.
<https://doi.org/10.1038/nature21029>
26. *Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, Steinhäuser C, Volterra A, Carmignoto G, Agarwal A, Allen NJ, Araque A, Barbeito L, Barzilai A, Bergles DE, Bonvento G, Butt AM, Chen WT, Cohen-Salmon M, Cunningham C, Deneen B, De Strooper B, Diaz-Castro B, Farina C, Freeman M, Gallo V, Goldman JE, Goldman SA, Götz M, Gutiérrez A, Haydon PG, Heiland DH, Hol EM, Holt MG, Iino M, Kastanenka KV, Kettenmann H, Khakh BS, Koizumi S, Lee CJ, Liddel SA, MacVicar BA, Magistretti P, Messing A, Mishra A, Molofsky AV, Murai KK, Norris CM, Okada S, Oliet SHR, Oliveira JF, Panatier A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Pellerin L, Perea G, Pérez-Nievas BG, Pfrieger FW, Poskanzer KE, Quintana FJ, Ransohoff RM, Riquelme-Perez M, Robel S, Rose CR, Rothstein JD, Rouach N, Rowitch DH, Semyanov A, Sirko S, Sontheimer H, Swanson RA, Vitorica J, Wanner IB, Wood LB, Wu J, Zheng B, Zimmer ER, Zorec R, Sofroniew MV, Verkhratsky A* (2021) Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci* 24: 312–325.
<https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>
27. *Van Furth R, Cohn Z, Hirsch J, Humphrey J, Spector W, Langevoort H* (1972) The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bull World Health Organ* 46: 845.
28. *Ginhoux F, Williams M* (2016) Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity* 44:439–449.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.024>
29. *Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER* (2010) Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 330: 841–845.
<https://doi.org/10.1126/science.1194637>
30. *Schulz C, Perdiguero EG, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, Prinz M, Wu B, Jacobsen SEW, Pollard JW* (2012) A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 336: 86–90.
<https://doi.org/10.1126/science.1219179>
31. *Hoefel G, Chen J, Lavin Y, Low D, Almeida FF, See P, Beaudin AE, Lum J, Low I, Forsberg EC* (2015) C-Myb+ erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages. *Immunity* 42: 665–678.
<https://doi.org/10.1126/science.1219179>
32. *Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FM* (2011) Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci* 14: 1142–1149.
<https://doi.org/10.1038/nn.2887>
33. *De S, Van Deren D, Peden E, Hockin M, Boulet A, Titen S, Capecchi MR* (2018) Two distinct ontogenies confer heterogeneity to mouse brain microglia. *Development* 145: dev152306.
<https://doi.org/10.1242/dev.152306>
34. *T'Jonck W, Williams M, Bonnardel J* (2018) Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development. *Cell Immunol* 330: 43–53.
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.005>
35. *Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, Cialic R, Lanser AJ, Gabriely G, Koeglisperger T, Dake B, Wu PM, Doykan CE* (2014) Identification of a unique TGF- β -dependent molecular and functional signature in microglia. *Nat Neurosci* 17: 131–143.
<https://doi.org/10.1038/nn.3599>
36. *Gosselin D, Link VM, Romanoski CE, Fonseca GJ, Eichenfield DZ, Spann NJ, Stender JD, Chun HB, Garner H, Geissmann F* (2014) Environment drives selection and function of enhancers controlling tissue-specific macrophage identities. *Cell* 159: 1327–1340.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.023>
37. *Bohlen CJ, Bennett FC, Tucker AF, Collins HY, Mulinyawe SB, Barres BA* (2017) Diverse requirements for microglial survival, specification, and function revealed by defined-medium cultures. *Neuron* 94: 759–773. e8.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.04.043>

38. Ferrero G, Mahony CB, Dupuis E, Yvernogeu L, Di Ruggiero E, Miserocchi M, Caron M, Robin C, Traver D, Bertrand JY (2018) Embryonic microglia derive from primitive macrophages and are replaced by cmyb-dependent definitive microglia in zebrafish. *Cell Rep* 24: 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.066>
39. Kriegstein A, Alvarez-Buylla A (2009) The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci* 32: 149–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135600>
40. Campbell K (2003) Dorsal-ventral patterning in the mammalian telencephalon. *Curr Opin Neurobiol.* 13: 50–56. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(03\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(03)00009-6)
41. Sur M, Rubenstein JL (2005) Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science (New York)* 310: 805–810. <https://doi.org/10.1126/science.1112070>
42. Bayraktar OA, Fuentealba LC, Alvarez-Buylla A, Rowitch DH (2014) Astrocyte development and heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 7: a020362. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020362>
43. Liu X, Jiang N, Zhou W (2023) Various Energetic Metabolism of Microglia in Response to Different Stimulations. *Molecules (Basel, Switzerland)* 28. <https://doi.org/10.3390/molecules28114501>
44. Stence N, Waite M, Dailey ME (2001) Dynamics of microglial activation: A confocal time-lapse analysis in hippocampal slices. *Glia* 33(3): 256–266. [https://doi.org/10.1002/1098-1136\(200103\)33:3<256::AID-GLIA1024>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1098-1136(200103)33:3<256::AID-GLIA1024>3.0.CO;2-J)
45. Kreutzberg GW (1996) Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 19: 312–318. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7)
46. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, Alzabin S, Lockstone H, Sahgal N, Hussell T, Feldmann M, Udalova IA (2011) IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat Immunol* 12: 231–238. <https://doi.org/10.1038/ni.1990>
47. Quirino IE, Cardoso VN, Santos R, Evangelista WP, Arantes RM, Fiúza JA, Glória MB, Alvarez-Leite JL, Batista MA, Correia MI (2013) The role of L-arginine and inducible nitric oxide synthase in intestinal permeability and bacterial translocation. *J Parenter Enteral Nutr* 37: 392–400. <https://doi.org/10.1177/0148607112458325>
48. Könnicke H, Bechmann I (2013) The role of microglia and matrix metalloproteinases involvement in neuroinflammation and gliomas. *Clin Dev Immunol* 2013: 914104. <https://doi.org/10.1155/2013/914104>
49. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG (2009) Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci* 29: 13435–13444. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3257-09.2009>
50. Biswas SK, Mantovani A (2010) Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: Cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 11: 889–896. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>
51. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ (2016) Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol* 173: 649–665. <https://doi.org/10.1111/bph.13139>
52. Saijo K, Crotti A, Glass CK (2013) Regulation of microglia activation and deactivation by nuclear receptors. *Glia* 61: 104–111. <https://doi.org/10.1002/glia.22423>
53. Ohgidani M, Kato TA, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Kanba S (2016) Microglial CD206 Gene Has Potential as a State Marker of Bipolar Disorder. *Front Immunol* 7: 676. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00676>
54. Eterodt A, Moestrup SK (2013) CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid Redox Signal* 18: 2352–2363. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4834>
55. Munder M (2009) Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol* 158: 638–651. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x>
56. Corraliza IM, Soler G, Eichmann K, Modolell M (1995) Arginase induction by suppressors of nitric oxide synthesis (IL-4, IL-10 and PGE2) in murine bone-marrow-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 206: 667–673. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1094>

57. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M (2004) The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 25: 677–686.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>
58. Fadini GP, Cappellari R, Mazzucato M, Agostini C, Vigili de Kreutzenberg S, Avogaro A (2013) Monocyte-macrophage polarization balance in pre-diabetic individuals. *Acta Diabetol* 50: 977–982.
<https://doi.org/10.1007/s00592-013-0517-3>
59. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FM (2007) Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci* 10: 1538–1543.
<https://doi.org/10.1038/nn2014>
60. Tay TL, Mai D, Dautzenberg J, Fernández-Klett F, Lin G, Sagar, Datta M, Drougard A, Stempf T, Ardura-Fabregat A, Staszewski O, Margineanu A, Sporbert A, Steinmetz LM, Pospisilik JA, Jung S, Priller J, Grün D, Ronneberger O, Prinz M. (2017) A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. *Nat Neurosci* 20: 793–803.
<https://doi.org/10.1038/nn.4547>
61. Doorn KJ, Brevé JJ, Drukarch B, Boddeke HW, Huitinga I, Lucassen PJ, van Dam AM (2015) Brain region-specific gene expression profiles in freshly isolated rat microglia. *Front Cell Neurosci* 9: 84.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00084>
62. Bertolotto A, Catterson B, Canavese G, Migheli A, Schiffer D (1993) Monoclonal antibodies to keratan sulfate immunolocalize ramified microglia in paraffin and cryostat sections of rat brain. *J Histochem Cytochem* 41: 481–487.
<https://doi.org/10.1177/41.4.8450191>
63. Bertolotto A, Agresti C, Castello A, Manzardo E, Riccio A (1998) 5D4 keratan sulfate epitope identifies a subset of ramified microglia in normal central nervous system parenchyma. *J Neuroimmunol* 85: 69–77.
[https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(97\)00251-8](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(97)00251-8)
64. Czirr E, Castello NA, Mosher KI, Castellano JM, Hinkson IV, Lucin KM, Baeza-Raja B, Ryu JK, Li L, Farina SN, Belichenko NP, Longo FM, Akassoglou K, Britschgi M, Cirrito JR, Wyss-Coray T (2017) Microglial complement receptor 3 regulates brain A β levels through secreted proteolytic activity. *J Exp Med* 214: 1081–1092.
<https://doi.org/10.1084/jem.20162011>
65. Stratoulas V, Venero JL, Tremblay M, Joseph B (2019) Microglial subtypes: diversity within the microglial community. *EMBO J* 38: e101997.
<https://doi.org/10.15252/embj.2019101997>
66. Jander S, Stoll G (1996) Strain-specific expression of microglial keratan sulfate proteoglycans in the normal rat central nervous system: Inverse correlation with constitutive expression of major histocompatibility complex class II antigens. *Glia* 18: 255–2560.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1136\(199611\)18:3<255::aid-glia9>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1136(199611)18:3<255::aid-glia9>3.0.co;2-y)
67. Chen SK, Tyrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G, Capecchi MR (2010) Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* 141: 775–785.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.055>
68. Bennett FC, Bennett ML, Yaqoob F, Mulinyawe SB, Grant GA, Hayden Gephart M, Plowey ED, Barres BA (2018) A Combination of Ontogeny and CNS Environment Establishes Microglial Identity. *Neuron* 98: 1170–83.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.014>
69. Nagarajan N, Jones BW, West PJ, Marc RE, Capecchi MR (2018) Corticostriatal circuit defects in Hoxb8 mutant mice. *Mol Psychiatry* 23: 1868–1877.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.180>
70. Jia J, Zheng L, Ye L, Chen J, Shu S, Xu S, Bao X, Xia S, Liu R, Xu Y, Zhang M (2023) CD11c(+) microglia promote white matter repair after ischemic stroke. *Cell Death Dis* 14: 156.
<https://doi.org/10.1038/s41419-023-05689-0>
71. Wlodarczyk A, Holtman IR, Krueger M, Yogev N, Bruttger J, Khorooshi R, Benmamar-Badel A, de Boer-Bergsma JJ, Martin NA, Karram K, Kramer I, Boddeke EW, Waisman A, Eggen BJ, Owens T (2017) A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. *EMBO J* 36: 3292–3308.
<https://doi.org/10.15252/embj.201696056>
72. Hou J, Chen Y, Grajales-Reyes G, Colonna M (2022) TREM2 dependent and independent functions of microglia in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 17: 84.
<https://doi.org/10.1186/s13024-022-00588-y>
73. Yeh FL, Hansen DV, Sheng M (2017) TREM2, Microglia, and Neurodegenerative Diseases. *Trends Mol Med* 23: 512–533.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.03.008>

74. Schmid CD, Sautkulis LN, Danielson PE, Cooper J, Hasel KW, Hilbush BS, Sutcliffe JG, Carson MJ (2002) Heterogeneous expression of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 on adult murine microglia. *J Neurochem* 83: 1309–1320.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01243.x>
75. Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, Sekino Y, Sato K (2014) Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. *J Neurosci* 34: 2231–2243.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1619-13.2014>
76. Xavier AL, Lima FR, Nedergaard M, Menezes JR (2015) Ontogeny of CX3CR1-EGFP expressing cells unveil microglia as an integral component of the postnatal subventricular zone. *Front Cell Neurosci* 9: 37.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00037>
77. Ribeiro Xavier AL, Kress BT, Goldman SA, Lacerda de Menezes JR, Nedergaard M (2015) A Distinct Population of Microglia Supports Adult Neurogenesis in the Subventricular Zone. *J Neurosci* 35: 11848–11861.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1217-15.2015>
78. Wogram E, Wendt S, Matyash M, Pivneva T, Draguhn A, Kettenmann H (2016) Satellite microglia show spontaneous electrical activity that is uncorrelated with activity of the attached neuron. *Eur J Neurosci* 43: 1523–1534.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13256>
79. Baalman K, Marin MA, Ho TS, Godoy M, Cherian L, Robertson C, Rasband MN (2015) Axon initial segment-associated microglia. *J Neurosci* 35: 2283–2292.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3751-14.2015>
80. Bisht K, Sharma KP, Lecours C, Sánchez MG, El Hajj H, Miliot G, Olmos-Alonso A, Gómez-Nicola D, Luheshi G, Vallières L, Branchi I, Maggi L, Limatola C, Butovsky O, Tremblay M (2016) Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia* 64: 826–839.
<https://doi.org/10.1002/glia.22966>
81. St-Pierre MK, Carrier M, González Ibáñez F, Šimončičová E, Wallman MJ, Vallières L, Parent M, Tremblay M (2022) Ultrastructural characterization of dark microglia during aging in a mouse model of Alzheimer's disease pathology and in human post-mortem brain samples. *J Neuroinflammation* 19: 235.
<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02595-8>
82. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA (2007) The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 131: 1164–1178.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.036>
83. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B (2012) Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* 74: 691–705.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.026>
84. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, David E, Baruch K, Lara-Astaiso D, Toth B, Itzkovitz S, Colonna M, Schwartz M, Amit I (2017) A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell* 169: 1276–90.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018>
85. Chen Y, Colonna M (2021) Microglia in Alzheimer's disease at single-cell level. Are there common patterns in humans and mice? *J Exp Med* 218.
<https://doi.org/10.1084/jem.20202717>
86. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, Beckers L, O'Loughlin E, Xu Y, Fanek Z, Greco DJ, Smith ST, Tweet G, Humulock Z, Zrzavy T, Conde-Sanroman P, Gacias M, Weng Z, Chen H, Tjon E, Mazaheri F, Hartmann K, Madi A, Ulrich JD, Glatzel M, Worthmann A, Heeren J, Budnik B, Lemere C, Ikezu T, Heppner FL, Litvak V, Holtzman DM, Lassmann H, Weiner HL, Ochando J, Haass C, Butovsky O (2017) The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity* 47: 566–581.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>
87. Gerrits E, Brouwer N, Kooistra SM, Woodbury ME, Vermeiren Y, Lambourne M, Mulder J, Kummer M, Möller T, Biber K, Dunnen W, De Deyn PP, Eggen BJL, Boddeke E (2021) Distinct amyloid- β and tau-associated microglia profiles in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 141: 681–696.
<https://doi.org/10.1007/s00401-021-02263-w>

88. McQuade A, Kang YJ, Hasselmann J, Jairaman A, Sotelo A, Coburn M, Shabestari SK, Chadarevian JP, Fote G, Tu CH, Danhash E, Silva J, Martinez E, Cotman C, Prieto GA, Thompson LM, Steffan JS, Smith I, Daviyan H, Cahalan M, Cho H, Blurton-Jones M (2020) Gene expression and functional deficits underlie TREM2-knockout microglia responses in human models of Alzheimer's disease. *Nat Commun* 11: 5370.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19227-5>
89. Fang C, Zhong R, Lu S, Yu G, Liu Z, Yan C, Gao J, Tang Y, Wang Y, Zhao Q, Feng X (2024) TREM2 promotes macrophage polarization from M1 to M2 and suppresses osteoarthritis through the NF- κ B/CXCL3 axis. *Int J Biol Sci* 20: 1992–2007.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.91519>
90. Sala Frigerio C, Wolfs L, Fattorelli N, Thrupp N, Voytyuk I, Schmidt I, Mancuso R, Chen WT, Woodbury ME, Srivastava G, Möller T, Hudry E, Das S, Saido T, Karran E, Hyman B, Perry VH, Fiers M, De Strooper B (2019) The Major Risk Factors for Alzheimer's Disease: Age, Sex, and Genes Modulate the Microglia Response to A β Plaques. *Cell Rep* 27: 1293–1306.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.099>
91. Marschallinger J, Iram T, Zardeneta M, Lee SE, Lehallier B, Haney MS, Pluvinage JV, Mathur V, Hahn O, Morgens DW, Kim J, Tevini J, Felder TK, Wolinski H, Bertozzi CR, Bassik MC, Aigner L, Wyss-Coray T (2020) Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. *Nat Neurosci* 23: 194–208.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0566-1>
92. Limone F, Mordes DA, Couto A, Joseph BJ, Mitchell JM, Therrien M, Ghosh SD, Meyer D, Zhang Y, Goldman M, Bortolin L, Cobos I, Kadiu I, McCarroll SA, Stevens B, Pietiläinen O, Burberry A, Eggan K (2023) Single-nucleus sequencing reveals enriched expression of genetic risk factors in Extratelencephalic Neurons sensitive to degeneration in ALS. *bioRxiv*: 2021.07.12.452054.
<https://doi.org/10.1101/2021.07.12.452054>
93. De Andrade Costa A, Chatterjee J, Cobb O, Sanapala S, Scheaffer S, Guo X, Dahiya S, Gutmann DH (2022) RNA sequence analysis reveals ITGAL/CD11A as a stromal regulator of murine low-grade glioma growth. *Neuro Oncol* 24: 14–26.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab130>
94. Smajić S, Prada-Medina CA, Landoulsi Z, Ghelfi J, Delcambre S, Dietrich C, Jarazo J, Henck J, Balachandran S, Pachchek S, Morris CM, Antony P, Timmermann B, Sauer S, Pereira SL, Schwamborn JC, May P, Grünewald A, Spielmann M (2022) Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state. *Brain* 145: 964–978.
<https://doi.org/10.1093/brain/awab446>
95. Kracht L, Borggrewe M, Eskandar S, Brouwer N, Chuva de Sousa Lopes SM, Laman JD, Scherjon SA, Prins JR, Kooistra SM, Eggen BJL (2020) Human fetal microglia acquire homeostatic immune-sensing properties early in development. *Science* 369: 530–537.
<https://doi.org/10.1126/science.aba5906>
96. Wohleb ES, Patterson JM, Sharma V, Quan N, Godbout JP, Sheridan JF (2014) Knockdown of interleukin-1 receptor type-1 on endothelial cells attenuated stress-induced neuroinflammation and prevented anxiety-like behavior. *J Neurosci* 34: 2583–2591.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3723-13.2014>
97. Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, Kennedy SL, Nickerson M, Greenwood BN, Fleshner M (2005) Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience* 135: 1295–1307.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.090>
98. Colton CA, Chernyshev ON (1996) Inhibition of microglial superoxide anion production by isoproterenol and dexamethasone. *Neurochem Int* 29: 43–53.
[https://doi.org/10.1016/0197-0186\(95\)00139-5](https://doi.org/10.1016/0197-0186(95)00139-5)
99. Mori K, Ozaki E, Zhang B, Yang L, Yokoyama A, Takeda I, Maeda N, Sakanaka M, Tanaka J (2002) Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express alpha1, alpha2, beta1 and beta2 adrenergic receptors. *Neuropharmacology* 43(6): 1026–1034.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00211-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00211-3)
100. Schramm E, Waisman A (2022) Microglia as Central Protagonists in the Chronic Stress Response. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 9.
<https://doi.org/10.1212/nxi.000000000200023>
101. Mazzolini J, Le Clerc S, Morisse G, Coulonges C, Kuil LE, van Ham TJ, Zagury JF, Sieger D (2020) Gene expression profiling reveals a conserved microglia signature in larval zebrafish. *Glia* 68: 298–315.
<https://doi.org/10.1002/glia.23717>

102. Zhang J, Zheng Y, Luo Y, Du Y, Zhang X, Fu J (2019) Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/TLR4/NF- κ B pathways in BV2 cells. *Mol Immunol* 116: 29–37.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.09.020>
103. Sanjay, Shin JH, Park M, Lee HJ (2022) Cyanidin-3-O-Glucoside Regulates the M1/M2 Polarization of Microglia via PPAR γ and A β 42 Phagocytosis Through TREM2 in an Alzheimer's Disease Model. *Mol Neurobiol* 59: 5135–5148.
<https://doi.org/10.1007/s12035-022-02873-9>
104. Li L, He YL, Xu N, Wang XF, Song B, Tang BQ, Lee SM (2024) A natural small molecule aspidosperma-type alkaloid, hecubine, as a new TREM2 activator for alleviating lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in vitro and in vivo. *Redox Biol* 70: 103057.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103057>
105. Cosacak MI, Bhattarai P, De Jager PL, Menon V, Tosto G, Kizil C (2022) Single Cell/Nucleus Transcriptomics Comparison in Zebrafish and Humans Reveals Common and Distinct Molecular Responses to Alzheimer's Disease. *Cells* 11.
<https://doi.org/10.3390/cells11111807>
106. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung W-S, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA. (2017) Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541: 481–487.
<https://doi.org/10.1038/nature21029>
107. Guttenplan KA, Weigel MK, Prakash P, Wijewardhane PR, Hasel P, Rufen-Blanchette U, Münch AE, Blum JA, Fine J, Neal MC, Bruce KD, Gitler AD, Chopra G, Liddelow SA, Barres BA (2021) Neurotoxic reactive astrocytes induce cell death via saturated lipids. *Nature* 599: 102–107.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03960-y>
108. Li D, Chen M, Meng T, Fei J (2020) Hippocampal microglial activation triggers a neurotoxic-specific astrocyte response and mediates etomidate-induced long-term synaptic inhibition. *J Neuroinflamm* 17: 109.
<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01799-0>
109. Lian H, Yang L, Cole A, Sun L, Chiang Angie CA, Fowler Stephanie W, Shim David J, Rodriguez-Rivera J, Taglialatela G, Jankowsky Joanna L, Lu H-C, Zheng H (2015) NF κ B- Activated Astroglial Release of Complement C3 Compromises Neuronal Morphology and Function Associated with Alzheimer's Disease. *Neuron* 85: 101–115.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.11.018>
110. Kwon HS, Koh SH (2020) Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener* 9: 42.
<https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
111. Shi Q, Chowdhury S, Ma R, Le KX, Hong S, Caldarone BJ, Stevens B, Lemere CA (2017) Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci Transl Med* 9: eaaf6295.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6295>
112. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, Merry KM, Shi Q, Rosenthal A, Barres BA, Lemere CA, Selkoe DJ, Stevens B (2016) Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* 352: 712–716.
<https://doi.org/10.1126/science.aad8373>
113. Zamanian JL, Xu L, Foo LC, Nouri N, Zhou L, Giffard RG, Barres BA (2012) Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci* 32: 6391–6410.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.6221-11.2012>
114. Fan YY, Huo J (2021) A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases: Angels or devils? *Neurochem Int* 148: 105080.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105080>
115. Chang J, Qian Z, Wang B, Cao J, Zhang S, Jiang F, Kong R, Yu X, Cao X, Yang L, Chen H (2023) Transplantation of A2 type astrocytes promotes neural repair and remyelination after spinal cord injury. *Clin Transl Med CCS* 21: 37.
<https://doi.org/10.1186/s12964-022-01036-6>

116. Norden DM, Fenn AM, Dugan A, Godbout JP (2014) TGF β produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation. *Glia* 62: 881–895.
<https://doi.org/10.1002/glia.22647>
117. Miyamoto N, Magami S, Inaba T, Ueno Y, Hira K, Kijima C, Nakajima S, Yamashiro K, Urabe T, Hattori N. (2020) The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion. *Glia* 68: 1910–1924.
<https://doi.org/10.1002/glia.23814>
118. Shiow LR, Favrais G, Schirmer L, Schang AL, Cipriani S, Andres C, Wright JN, Nobuta H, Fleiss B, Gressens P, Rowitch DH (2017) Reactive astrocyte COX2-PGE2 production inhibits oligodendrocyte maturation in neonatal white matter injury. *Glia* 65: 2024–2037.
<https://doi.org/10.1002/glia.23212>
119. Spurgat MS, Tang SJ (2022) Single-Cell RNA-Sequencing: Astrocyte and Microglial Heterogeneity in Health and Disease. *Cells* 11.
<https://doi.org/10.3390/cells11132021>
120. Hasel P, Rose IVL, Sadick JS, Kim RD, Liddel SA (2021) Neuroinflammatory astrocyte subtypes in the mouse brain. *Nat Neurosci* 24: 1475–1487.
<https://doi.org/10.1038/s41593-021-00905-6>
121. Demin KA, Krotova NA, Ilyin NP, Galstyan DS, Kolesnikova TO, Strelakova T, de Abreu MS, PETERS EN, Zabegalov KN, Kalueff AV (2022) Evolutionarily conserved gene expression patterns for affective disorders revealed using cross-species brain transcriptomic analyses in humans, rats and zebrafish. *Sci Rep* 12: 20836.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-22688-x>
122. Clarke LE, Liddel SA, Chakraborty C, Münch AE, Heiman M, Barres BA (2018) Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(8): E1896–E1905.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1800165115>
123. Clark DPQ, Perreau VM, Shultz SR, Brady RD, Lei E, Dixit S, Taylor JM, Beart PM, Boon WC (2019) Inflammation in Traumatic Brain Injury: Roles for Toxic A1 Astrocytes and Microglial-Astrocytic Crosstalk. *Neurochem Res* 44: 1410–1424.
<https://doi.org/10.1007/s11064-019-02721-8>
124. Jin Y, Yao Y, El-Ashram S, Tian J, Shen J, Ji Y (2019) The Neurotropic Parasite *Toxoplasma gondii* Induces Astrocyte Polarization Through NF κ B Pathway. *Front Med* 6: 267.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00267>
125. Fujita A, Yamaguchi H, Yamasaki R, Cui Y, Matsuoka Y, Yamada KI, Kira JI (2018) Connexin 30 deficiency attenuates A2 astrocyte responses and induces severe neurodegeneration in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride Parkinson's disease animal model. *J Neuroinflammation* 15: 227.
<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1251-0>
126. King A, Szekely B, Calapokulu E, Ali H, Rios F, Jones S, Troakes C (2020) The increased densities, but different distributions, of both C3 and S100A10 immunopositive astrocyte-like cells in Alzheimer's disease brains suggest possible roles for both A1 and A2 astrocytes in the disease pathogenesis. *Brain Sci* 10: 503.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10080503>
127. Scheib J, Byrd-Jacobs C (2020) Zebrafish Astroglial Morphology in the Olfactory Bulb Is Altered With Repetitive Peripheral Damage. *Front Neuroanat* 14: 4.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00004>
128. Lyons DA, Talbot WS (2014) Glial cell development and function in zebrafish. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7: a020586.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020586>
129. Chen J, Poskanzer KE, Freeman MR, Monk KR (2020) Live-imaging of astrocyte morphogenesis and function in zebrafish neural circuits. *Nat Neurosci* 23: 1297–1306.
<https://doi.org/10.1038/s41593-020-0703-x>
130. Geirsdottir L, David E, Keren-Shaul H, Weiner A, Bohlen SC, Neuber J, Balic A, Giladi A, Sheban F, Dutertre C-A, Pfeifle C, Peri F, Raffo-Romero A, Vizioli J, Matiassek K, Scheiwe C, Meckel S, Mätz-Rensing K, van der Meer F, Thormodsson FR, Stadelmann C, Zilkha N, Kimchi T, Ginhoux F, Ullitsky I, Erny D, Amit I, Prinz M (2019) Cross-Species Single-Cell Analysis Reveals Divergence of the Primate Microglia Program. *Cell* 179: 1609–22.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.010>
131. Bernardos RL, Raymond PA (2006) GFAP transgenic zebrafish. *Gene Expr Patterns* 6: 1007–1013.
<https://doi.org/10.1016/j.modgep.2006.04.006>
132. Pu YZ, Liang L, Fu AL, Liu Y, Sun L, Li Q, Wu D, Sun MJ, Zhang YG, Zhao BQ (2017) Generation of Alzheimer's Disease Transgenic Zebrafish Expressing Human APP Mutation Under Control of Zebrafish appb Promotor. *Curr Alzheimer Res* 14: 668–679.
<https://doi.org/10.2174/1567205013666161201202000>

133. Doyle JM, Croll RP (2022) A Critical Review of Zebrafish Models of Parkinson's Disease. *Front Pharmacol* 13: 835827.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.835827>
134. Bai Q, Burton EA (2011) Zebrafish models of Tauopathy. *Biochim Biophys Acta* 1812: 353–363.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.004>
135. Zeng CW (2023) Macrophage-Neuroglia Interactions in Promoting Neuronal Regeneration in Zebrafish. *International Int J Mol Sci* 24.
<https://doi.org/10.3390/ijms24076483>
136. Vistain LF, Tay S (2021) Single-Cell Proteomics. *Trends Biochem Sci* 46: 661–672.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.01.013>
137. He J, Mo D, Chen J, Luo L (2020) Combined whole-mount fluorescence in situ hybridization and antibody staining in zebrafish embryos and larvae. *Nat Protoc* 15: 3361–1379.
<https://doi.org/10.1038/s41596-020-0376-7>

On Functional Heterogeneity of Micro- and Astroglia

M. M. Kotova^a, K. V. Apukhtin^a, S. V. Nikitin^b, and A. V. Kalueff^{a, c, d, *}

^aNeurobiology Program, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russia

^bImmunobiology and Biomedicine Program, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russia

^cInstitute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^dInstitute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg, Russia

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Neuroglia is an important component of the nervous system, and its role in the brain has recently been actively reconsidered. In addition to maintaining the homeostasis of the central nervous system (CNS), glial cells are involved in the pathogenesis of many brain diseases, which makes their further study highly relevant translationally. With the development of novel research methods, data on greater heterogeneity of glia cells are becoming available, calling for revising the existing classification of microglia and astroglia, as some of them do not fit into the current binary paradigm. Here, we discuss cross-taxon features of microglia and astrocyte cells in mammals and zebrafish, and recent data on glia in normal and pathological conditions, which may form the basis for a new systematics of neuroglia and, eventually, help identify novel therapeutic targets.

Keywords: microglia, astroglia, cell populations, zebrafish

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ЭНДОТЕЛИЙ, СТАРЕНИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н. В. Гончаров^{1,2,*}, П. И. Попова³, А. Д. Надеев⁴, Д. А. Белинская², Е. А. Корф²,
П. В. Авдонин⁵

¹НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская обл., Россия

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

³Городская поликлиника №112, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия

⁵Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

*E-mail: ngoncharov@gmail.com

Поступила в редакцию 25.09.2024 г.

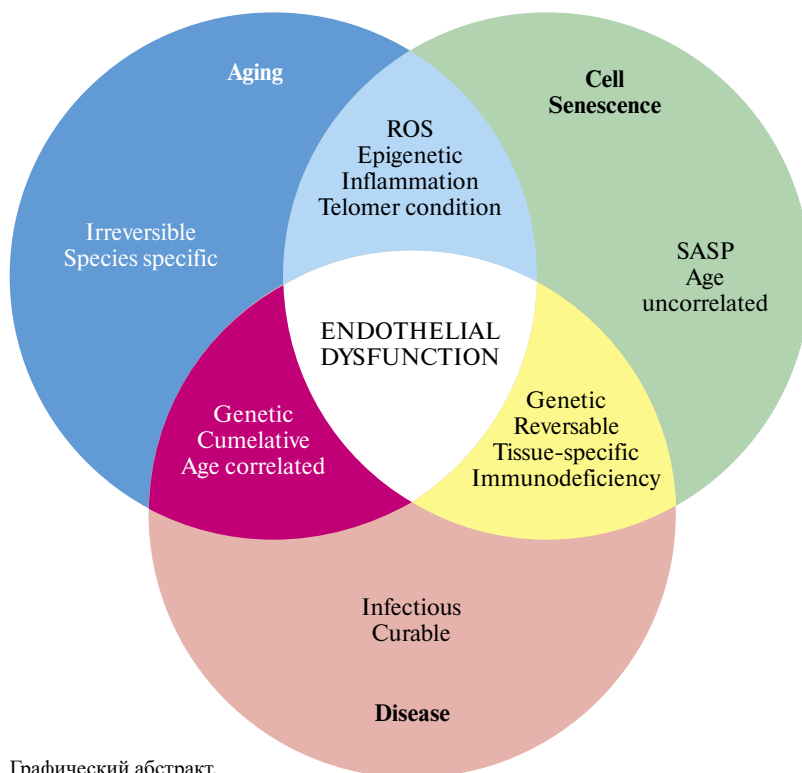
После доработки 28.10.2024 г.

Принята к публикации 29.10.2024 г.

Старение организма неразрывно связано с эндотелиальной дисфункцией и развитием сосудистых заболеваний. Однако возраст как таковой является лишь одним из факторов старения сосудов. Активные формы кислорода (АФК) играют важную роль в механизмах старения и гибели эндотелиальных клеток (ЭК). Старение ЭК может быть сопряжено с эндотелиальным перепрограммированием, когда клетки приобретают иммунологический фенотип или трансформируются в миофибробласты (эндотелиально-иммунный или эндотелиально-мезенхимальный переход соответственно). Атеросклероз – одно из наиболее известных заболеваний сосудов, которое инициирует другие, более тяжелые заболевания. Механизмы развития атеросклероза связаны не только с повышенным уровнем “плохого” холестерина, но также с дислипидемией, дислипидемией и дислипидемией. Множество факторов, связанных с наследственностью, образом жизни, частотой и интенсивностью инфекционных заболеваний, обуславливают повреждение ЭК и раннее старение сосудов, что приводит к ускоренному старению организма, нарушению когнитивных функций, развитию нейродегенеративных заболеваний. В обзоре освещены некоторые из этих процессов, их хронологическая и функциональная взаимосвязь.

Ключевые слова: кровеносные сосуды, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, старение, иммуностарение, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания

DOI: 10.31857/S0869813924110037, **EDN:** VGKLQN



ВВЕДЕНИЕ

“Человек молод, пока молоды его сосуды” – имя автора этого выражения затерялось в прошлом, а сам тезис стал аксиомой, хотя среди основных теорий старения нет такой, которая бы во главу угла ставила состояние сосудов или их эндотелиальной выстилки. Однако специалистам давно известно, что повреждение эндотелия сосудов может служить причиной, а также быть следствием многих заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста. Эндотелий генерирует широкий спектр вазоактивных соединений и сигналов, большинство из которых действуют локально, динамически регулируя кровоток в соответствии с тканевым метаболизмом. Нарушение этих сигнальных процессов, например, при повышенной генерации активных форм кислорода (АФК) и/или снижении биодоступности оксида азота (NO), обычно называют эндотелиальной дисфункцией (ЭД). ЭД возникает на ранних стадиях развития и прогрессирования сосудистых заболеваний (СЗ, vascular diseases, VD), к которым относятся атеросклероз, сосудистая кальцификация (эктопическая минерализация кровеносных сосудов), аневризма брюшной аорты, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), сахарный диабет (СД, DM) II типа и ряд других [1–4]. Среди населения развитых стран все чаще встречается раннее старение сосудов (early vascular aging, EVA) [5]. Оксид азота является важным фактором, препятствующим старению эндотелиальных клеток (ЭК) [6]. Эндотелин-1 (ЕТ-1), продуцируемый эндотелием сосудов, играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса [7]. Важно отметить, что эндотелий-независимая функция гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов – как на периферии, так и в мозговом кровообращении, – не имеет возрастных и гендерных различий [8].

Эндотелий служит структурным и функциональным посредником при взаимодействии с гуморальными и клеточными компонентами крови, также он становится источником внеклеточных везикул или микрочастиц (Extracellular Microparticles, EMP) для транспорта сигнальных молекул к близлежащим или отдаленным участкам тела [2]. EMP и компоненты комплемента (C5b-9 и C1q) являются ранними биомаркерами эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах (гетерогенная группа аутоиммунных заболеваний с высокой вероятностью смертельного исхода) [1]. Патогенез многих заболеваний центральной и периферической нервной системы так или иначе связан с нарушением гематотканевого барьера, прежде всего гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В процессе старения, а также после травматического воздействия или геморрагического шока (Т/ГШ) развивается оксидативный стресс, который повреждает ЭК и эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) [5]. В модельных исследованиях “возрастной” эндотелий более подвержен повреждению и шеддингу ЭГ по сравнению с “молодыми” слоями ЭК [5]. Помимо генетически детерминированных и относительно непредсказуемых факторов внешней среды, с течением времени у людей наблюдаются возрастные изменения сосудов, которые могут стать самостоятельной причиной нейродегенеративных заболеваний, главным из которых по своим масштабам является старческая деменция альцгеймеровского типа, или спорадическая болезнь Альцгеймера (Sporadic Alzheimer Disease, SAD), которая составляет 85–90% от общего числа больных [9, 10]. Определение роли сосудистых факторов в исследованиях деменции является относительно новым направлением. Среди потенциальных причин сосудистых когнитивных нарушений – инсульт, артериальная гипертензия, атеросклероз, дисфункция ГЭБ и церебральная амилоидная ангиопатия (Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA) [11]. Спорадическая CAA — широко распространенное заболевание мелких сосудов с потенциальными тяжелыми осложнениями, включая внутримозговое кровоизлияние (Intracerebral Hemorrhage, ICH), когнитивные нарушения и деменцию [12].

В обзоре дано представление о некоторых важных механизмах повреждения ЭК и более детальное описание ряда возрастных заболеваний, этиопатогенез которых в существенной степени связан с нарушением морфофункционального состояния эндотелия.

РОЛЬ АФК В СИГНАЛИНГЕ, СТАРЕНИИ И ГИБЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Источники и мишени АФК

Термин АФК (reactive oxygen species, ROS) относится к супероксид-аниону (O_2^-), пероксиду водорода (H_2O_2), гидроксильному радикалу ($\bullet OH$), пероксильному радикалу ($ROO\bullet$), алкоксильному радикалу ($RO\bullet$), озону (O_3) и синглетному кислороду (1O_2). Иногда в перечень АФК включают активные формы азота и хлора, к которым относятся NO, пероксинитрит ($ONOO^-$) и хлорноватистая кислота ($HClO$) [13]. Образование АФК в клетках и тканях организма происходит посредством регулируемых ферментативных и нерегулируемых неферментативных механизмов. Продуктами ферментативных процессов являются супероксид анион или H_2O_2 , тогда как неферментативные процессы генерируют O_2^- в результате аутоокисления восстановленных соединений [14]. Основные пути ферментативного образования АФК: NADPH-оксидазы (которых в настоящее время насчитывается семь, NOX1-5 и DUOX1-2), ксантиноксидаза (XOX), циклооксигеназа/липоксигеназа (COX/LOX), разобшенная NO-синтаза (NOS), аминоксидазы. К неферментативным источникам АФК относятся: дыхательная цепь митохондрий (ETC), цитохромы семейства P450, свободное двухвалентное железо (Fe^{2+} , при взаимодействии с H_2O_2 образуется $\bullet OH$), хиноны и другие аутоокисляемые соединения (семихинон – производное дофамина, адреналин, аскорбиновая кислота, менадион – провитамин К), некоторые тиолы, экзогенные соединения (лекарства и ксенобиотики, которые, как, например, гербицид паракват, после восстановления NADPH-цитохром P-450-редуктазой

аутоокисляется с образованием O_2^- [15–19]. H_2O_2 образуется из супероксид-аниона в результате реакции дисмутации – спонтанной или катализируемой супероксиддисмутазой (СОД). Кроме того, в эндотелиальных и некоторых других клетках образование H_2O_2 катализирует NADPH-оксидаза 4-го типа [19]. Экзогенный H_2O_2 может проникать в ЭК посредством диффузии или через аквапориновые каналы AQP3 и AQP8 [20, 21].

Сигнальные и токсические эффекты АФК

По данным ряда исследований, локальная концентрация как эндогенных (внутриклеточных), так и экзогенных (внеклеточных) АФК может достигать 500 мкМ [22, 23]. Низкие концентрации АФК постоянно образуются практически во всех клетках организма и выполняют сигнальные функции в качестве вторичных посредников в редокс-чувствительных сигнальных путях [14, 16]. Перечень рецепторных агонистов, действие которых в ЭК сопряжено с активацией и/или модуляцией производства АФК, достаточно широк (табл. 1) и включает ангиотензин II (АИП) [24], тромбин [25], брадикинин [25], ацетилхолин [26], гистамин [26–29], PDGF [30], TGF- β [31], интерлейкин-1 [32], интерлейкин-6 [33], липополисахарид (LPS) [34], эндотелин [35]. Многие сигнальные молекулы клеток чувствительны к редокс-модуляции, среди них протеинкиназа С (PKC), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), c-Jun N-терминальная киназа (JNK), митоген-активируемая

Таблица 1. Рецепторные агонисты, действие которых сопряжено с производством АФК в клетках

Лиганд/агонист	Тип клеток	Ссылки
Ангиотензин II (АИП)	Эндотелий, ГМК, кардиомиоциты, мезангиальные клетки	24, 64–66
Тромбин	Эндотелий, ГМК, тромбоциты	25, 67, 68
Серотонин	Эндотелий, ГМК, CCL-39 (фибробласты китайского хомячка), нейроны	69–73
Брадикинин	Эндотелий, кардиомиоциты, меланоциты	25, 74–76
Эндотелин	Кардиомиоциты, эндотелий	35, 77
Глутамат	Нейроны	78–80
Ацетилхолин	Кардиомиоциты, эндотелий, нейтрофилы, нейроны, астроциты	26, 80–84
Гистамин	Эндотелий	26, 27
Инсулин	Эпидидимальные жировые клетки, фибробласты	85, 86
Адреналин	Астроциты	84
PDGF	Эндотелий, фибробласты	30, 87
EGF	Кератиноциты, фибробласты	88, 89
FGF	Хондроциты, фибробласты	89, 90
TNF- α	L929 (фибросаркома мышей), фибробласты, ГМК, гепатоциты	91–94
TGF- β	Эндотелий, фибробласты, ГМК	31, 89, 95
Интерлейкин-1	Эндотелий, фибробласты	32, 92
Интерлейкин-6	Эндотелий	33
Интерферон- γ	Астроциты, микроглия, ТНР-1 (миеломоноцитарная лейкопения человека)	96, 97
Липополисахарид	Астроциты, микроглия, эндотелий, ТНР-1	97, 98
Дофамин	Нейроны	80, 84

протеинкиназа (МАРК), апоптозная сигнал-регулирующая киназа-1 (Ask-1), фосфатазы тирозиновые и двойной специфичности, инозитолфосфатаза-2 с участком гомологии Src (SHP-2), транскрипционные факторы (например, ядерный фактор kB, NFkB и активаторный белок 1, AP-1) [36, 37]. Образование АФК в высоких концентрациях является функцией фагоцитов – клеток врожденного иммунитета. В других клетках высокие концентрации АФК вызывают оксидативный стресс и гибель клеток. Оксидативный стресс в клетках крови и сосудов повышает проницаемость гематотканевых барьеров, от уровня его интенсивности и продолжительности в существенной степени зависит развитие гипертензии и атеросклероза [15, 17, 38]. АФК вносят решающий вклад в развитие патологии легких и мозга при гипероксии и гипоксии [39, 40].

АФК – ключевые факторы патофизиологии кровеносных сосудов. При остром воспалительном процессе, например при сепсисе, АФК в большом количестве образуются в активированных эндотоксином клетках эндотелия и нейтрофилах [41, 42]. Цитотоксическое действие H_2O_2 на ЭК связывают с истощением внутриклеточного глутатиона, активацией редокс-чувствительных киназ p38 MAP, JNK, Akt, сигнального пути с участием NFkB, повышением экспрессии альдозоредуктазы, повышением экспрессии и активности β -галактозидазы; отмечены и изменения экспрессии eNOS (снижение) и p21 (повышение), активация белков семейства ретинобластомы, уменьшение внутриклеточной концентрации сиртуина Sirt6 [15, 43–45]. АФК нарушают баланс ионов Ca^{2+} в клетках посредством образующегося глутатион-дисульфида (GSSG), который глутатионирует IP₃-рецепторы, Ca^{2+} -АТФазу плазматической мембраны, а также неспецифические катионные каналы [46]. АФК-индуцированная гибель клеток (как правило, по пути апоптоза) опосредована входом ионов кальция через TRPM2-каналы в различных клетках, в т.ч. эндотелиальных [47]. Эндогенным лигандом каналов TRPM2 является АДФ-рибоза (ADPr); пероксид водорода потенцирует активацию этих каналов АДФ-рибозой наряду с ионами Ca^{2+} и аденидинуклеотидфосфатом никотиновой кислоты (NAADP) [48, 49].

Однако основным источником повышения $[Ca^{2+}]_{цит}$ являются внутриклеточные депо. В первую очередь это ЭР, через IP₃-каналы которого происходит выброс ионов Ca^{2+} при действии H_2O_2 . При применении специфического ингибитора двупоровых каналов (two-pore channels, TPC) было обнаружено подавление кальциевых ответов ЭК как на гистамин, так и на H_2O_2 ; в свою очередь H_2O_2 также подавлял кальциевый ответ ЭК, вызываемый гистамином [29]. Ионы Ca^{2+} , высвобождаемые из эндолизосомных везикул через TPC, выполняют триггерную функцию, потенцируя активность более мощных кальциевых каналов ретикулума, активируемых IP₃ и циклоАДФ-рибозой [50, 51].

Механизмы нарушения барьерной функции эндотелия могут отличаться в зависимости от активирующего агента, преобладающего или первичного вида АФК. Например, действие TNF- α на ЭК опосредовано пероксинитритом (ONOO⁻), который вызывает нарушение целостности эндотелия в результате нитрирования цитоскелетных белков актина или бета-катенина [52]. Кроме того, действие TNF- α обуславливает активацию протеинкиназ, фосфорилирование и повышение экспрессии молекул адгезии [53]. Одна из них, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, CD54), является регулятором уровня глутатиона в ЭК, активируя сигнальный каскад NOX4/ROS/PI3K с последующим повышением активности глутамат-цистеин лигазы (GCL) [54]. АФК в нецитотоксических концентрациях вызывают через 3 ч повышение экспрессии ICAM-1 в клетках эндотелия, наряду с повышением экспрессии CD31 (PECAM-1) и уменьшением экспрессии CD309 (VEGFR-2/KDR), тогда как через 24 ч дозозависимо повышается уровень ICAM-1 наряду с умеренным усилением экспрессии других исследованных CD-маркеров [55]. Физиологический смысл этих изменений состоит в том, что у клеток, вступивших в апоптоз, в первые часы действия H_2O_2 в цитотоксической концентрации снижается рецепция фактора роста эндотелия, но вероятность их взаимодействия с тромбоцитами через CD31 (PECAM-1) повышается, и это может приводить к выбросу серотонина и запуску альтернативного механизма ангиогенеза (филогенетически более древнего) через активацию

эндотелиальных рецепторов $5HT_4$, $5HT_{1B}$ и $5HT_{2B}$ [16, 56, 57]. Через 24 ч после воздействия H_2O_2 у выживших клеток повышается вероятность взаимодействия с фактором роста и интегринами лейкоцитов CD11/CD18 и LFA-1 [58]. В организме такое взаимодействие может привести к усилению генерации H_2O_2 нейтрофилами, т.е. является одним из условий формирования положительной обратной связи [22]. Кроме того, активация эндотелия и моноцитов приводит к выбросу этими клетками зотаксина-1, одного из новых диагностических маркеров хронического воспаления [59].

H_2O_2 и, возможно, другие АФК являются посредниками в действии окисленных липопротеидов низкой плотности (oxLDL), активируя сигнальный путь через NFkB [60–62]. Классический (канонический) путь NFkB приводит к индукции генов и экспрессии белков, необходимых для воспалительного ответа, таких как Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1, COX-2, тканевый фактор, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), активатор плазминогена урокиназного типа (uPA). Частичное противодействие развитию воспалительного процесса может оказывать NO, а в более общем физиологическом плане – ламинарный ток крови. Неканонический NFkB-путь может усиливать или модулировать классический путь. Так, взаимодействие лиганда TNF α с TNF-рецептором-1 не только активирует NFkB-сигналинг, но также через рибофлавин-киназу (RFK) активирует NOX [63]. RFK связана с “доменом смерти” TNFR1 и субъединицей $p22^{phox}$, это взаимодействие весьма специфично и необходимо для производства АФК при действии TNF α ; например, лиганды толл-подобных рецепторов (TLR) не оказывают такого действия. При дефиците RFK стимуляцию NOX посредством TNF α восстанавливают экзогенные FMN или FAD [63]. Таким образом, экзогенный H_2O_2 может вызвать генерацию эндогенного H_2O_2 посредством NFkB, RFK и NOX.

Иммунологический фенотип ЭК и эндотелиальное перепрограммирование

После воздействия H_2O_2 клетки постепенно теряют свою характерную полигональную форму и формируют вытянутые псевдоподии; межклеточные контакты нарушаются, ядра набухают. Тем не менее эти морфологические характеристики и даже применение различных тестов на жизнеспособность клеток не позволяют установить тип их гибели [99–101]. Кроме того, возрастающее разнообразие вариантов гибели клеток привело к тому, что морфологические и даже отдельные биохимические критерии клеточной гибели стали ненадежны, утратили объективность, так что международный номенклатурный комитет по клеточной гибели (NCCD) настоятельно рекомендовал избегать таких понятий, как “процент апоптоза, некроза, некроптоза, аутофагии” и т.д., предлагая оперировать более узкими понятиями, конкретными показателями, которые были использованы в том или ином конкретном эксперименте для оценки жизнеспособности клеток [102, 103]. В связи с этим возрастает актуальность методологических исследований с целью разработки и обоснования новых способов и алгоритмов оценки апоптоза и других механизмов клеточной гибели.

Иммунологический фенотип ЭК подвержен градуальным дозо- и время-зависимым изменениям экспрессии индуцибельных CD-маркеров [3, 104, 105]. Это дало возможность лучше понять процесс гибели клеток, однако для репрезентативной количественной оценки токсического действия вещества в определенном интервале доз и временных интервалов существует необходимость в разработке особой концепции и алгоритма. Ранее мы предложили ввести понятие цитотоксической мощности в качестве обобщающей альтернативы существующим понятиям, характеризующим развитие апоптоза, некроза и других типов гибели клеток [106, 107]. Суть предлагаемой концепции состоит в следующем: гибели клеток предшествует градуальное изменение количества (экспрессии, активности) внутриклеточных функциональных структур, характер и скорость которого могут быть охарактеризованы динамикой экспрессии фенотипических маркеров, являющихся частью этих структур, на основании расчета соотношения *абсолютных количеств* действующего вещества и клеток. Концепция

важна для разработки новой методологии цитофизиологического скрининга препаратов, обладающих токсическим действием для одних клеток и не обладающих таким действием для других клеток, причем в одном и том же диапазоне доз, обоснованных либо диапазоном их физиологических концентраций (в случае того же пероксида водорода), либо дозами потенциально терапевтических/токсических препаратов.

Данный подход позволяет не только по-новому оценивать гибель клеток, но и варианты их старения, сопряженные с патологическими трансформациями – “эндотелиальным перепрограммированием”. Это явление включает в себя переход от противовоспалительного к провоспалительному состоянию, изменения идентичности ЭК, такие как эндотелиально-мезенхимальный переход (endothelial to mesenchymal transition, EndMT) и эндотелиально-иммунный переход (endothelial-to-immune cell-like transition, EndIT). Когда клетка погибает по механизму апоптоза или даже некроза, она замещается на новую, здоровую, пусть через кратковременный воспалительный процесс. Если она стареет за счет сокращения теломер – это плохо, но тоже физиологически предусмотрено. Но если при наличии факторов риска (гиперлипидемия, воспаление, нарушение кровотока – disturbed blood flow, d-flow) ЭК пребывают в некоем промежуточном состоянии, они становятся перманентным источником воспаления и тромбогенеза, причиной фиброза ткани или органа, превращаясь в ГМК, фибробласты и миофибробласты [108–110]. При этом экспрессия эндотелиальных маркеров (VE-кадгерин, CD31, Tie1/2, VWF) подавляется, тогда как экспрессия маркеров мезенхимальных клеток (FSP-1, N-кадгерин, α -SMA, SM22 α) усиливается. Также повышается экспрессия ICAM-1, VCAM-1 и MCP-1, увеличивается инфильтрация воспалительных клеток, повышается экспрессия MMP, что ускоряет разрыв бляшек при атеросклерозе [110]. Трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), основной индуцируемый фактор EndMT, усиливает экспрессию ICAM-1. В процессе EndMT эндотелиальные клетки лишаются, в частности, плотных контактов и проявляют свойства мезенхимальных клеток, такие как повышенная подвижность и секреция белков внеклеточного матрикса [111]. АФК и такие рецепторные лиганды, как эндотелин-1, AT-II, инсулиноподобный фактор роста II (IGF-II), TGF- β являются основными факторами EndMT, активируя транскрипционные факторы (ТФ) Slug, Snail, Twist и Zeb1/2. Важно подчеркнуть, что TGF- β непосредственно активирует ферментный комплекс NOX4, который сопряжен с ТФ Snail [112], а EndMT развивается даже после прекращения действия стимула [113]. Также следует отметить, что при EndMT снижается экспрессия адгезионных молекул и фактора Виллебранда [112], тогда как в погибающих ЭК их экспрессия увеличивается [3]. Стимуляторы аутофагии (рапамицин, трегалоза) препятствуют развитию EndMT [114, 115], аналогичным действием обладают ингибиторы NOX4 и тирозинкиназы, лизофосфатидная кислота [116]. В 2014 г. была показана принципиальная возможность обратного перепрограммирования миофибробластов сердца в ЭК [117].

Процесс старения сопровождается динамической реструктуризацией иммунного ответа – явлением, известным как иммуностарение (immunosenescence), которое означает изменения в профилях иммунных клеток, в передаче рецепторных сигналов Т-клеток, нарушение регуляции цитокиновой сети [118, 119]. В дополнение к собственному иммунному ответу повышенная сверхэкспрессия многих провоспалительных генов и даже генов-маркеров иммунных клеток происходит из ЭК – явление, известное как эндотелиально-иммунный переход (EndIT) [110, 120]. При атеросклеротических изменениях повышается экспрессия TLR2 и TLR4 [121]. TLR представляют собой серию рецепторов молекулярного паттерна, связанных с патогеном. При хроническом воспалении эндотелий функционирует как антигенпрезентирующие клетки (АПК) [122]. При воздействии таких агентов, как H₂O₂ и гамма-интерферон (IFN- γ), ЭК могут повышать экспрессию главного комплекса гистосовместимости I (МНС I) и провоцировать экспрессию главного комплекса гистосовместимости II (МНС II) [122, 123], а также целого ряда CD-маркеров, главным образом адгезионных белков [55, 106].

Кроме того, показана возможность перепрограммирования ЭК кровеносных сосудов в ЭК лимфатических сосудов и обратно, что свидетельствует о высокой пластичности ЭК [124, 125]. В условиях d-потока (*disturbed blood flow*), в отличие от s-потока (*steady laminar blood flow*), наблюдается активация генов в кластере E8 эндотелиальных клеток, связанных с EndIT (*C1qa, C1qb, C5ar1, Tnf*) [126, 127]. Таким образом, ЭК не только привлекают воспалительные клетки, но и усиливают воспалительную реакцию, непосредственно трансформируясь в иммунные клетки. Т.е. ЭК представляют собой клетки условно врожденного иммунитета [128]. Эта парадигма дает новое представление о функциях ЭК при воспалительных/иммунных патологиях [110]. ЭК одни из первых вступают в контакт с микроорганизмами, циркулирующими в кровотоке, и сами могут выступать в качестве фагоцитирующих клеток, экспрессируя рецепторы CXCL16, посредством которых осуществляется взаимодействие с фосфатидилсеринем апоптотных клеток (среди которых могут быть тромбоциты и даже гепатоциты) с последующим их поглощением [129, 130]. Кроме того, ЭК могут поглощать бактерии [131], взаимодействовать с LPS и гемом гемоглобина посредством TLR4 [132]. Возможность такого взаимодействия имеется далеко не у всех клеток в равной степени, а среди последствий – изменение активности сигнальных путей и генерация АФК эндотелиальными клетками, изменение их жизнеспособности.

Когда эндотелий активируется, его поверхность также быстро трансформируется в прокоагулянтное и провоспалительное состояние. Активированные ЭК могут генерировать и секретировать провоспалительные цитокины и хемокины, включая IL-1 β , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11 и IL-15 [133]. Состояние хронического стерильного вялотекущего воспаления, называемое *inflammaging* – “восстарение”, характерно для лиц пожилого возраста и связано с развитием сосудистых заболеваний [134]. Важным медиатором воспаления/восстарения является микроРНК34-а (*miR-34a*). Уровень *miR-34a* увеличивается с возрастом в сосудах и индуцирует старение и приобретение ассоциированного со старением секреторного фенотипа (*senescence-associated secretory phenotype, SASP*) в ГМК и ЭК сосудов. Другие факторы риска СЗ, в том числе дислипидемия, гипергликемия и гипертония, изменяют экспрессию *miR-34a*, способствуя таким образом воспалению и старению сосудов, влияя на биодоступность NO, экспрессию молекул адгезии и рекрутирование воспалительных клеток. Ангиотензин II (*AngII*), один из важнейших регуляторов сосудистого тонуса, индуцирует *miR-34a* через повышение экспрессии метилтрансферазоподобного белка 3 (*Methyltransferase-like 3, METTL3*), который усиливает созревание *miR-34a* в гладкомышечных клетках сосудов и в конечном итоге способствует развитию аневризмы брюшной аорты [134]. Старение, индуцированное *miR-34a*, облегчает остеобластическое переключение ГМК сосудов и развитие СЗ в условиях гиперфосфатемии. От уровня *miR-34a* во многом зависит развитие атеросклероза, диабета и наличие факторов воспаления в период старения [134].

ЭНДОТЕЛИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Атеросклероз

Атеросклероз является основной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире, главной причиной смерти среди всех заболеваний в развитых странах [135]. Он возникает в результате субэндотелиального накопления холестерина, что в конечном итоге приводит к хроническому воспалению и образованию клинически значимых атеросклеротических бляшек. Несмотря на то, что основным источником липидов (преимущественно холестерина и его эфиров) и главным фактором риска ССЗ считаются липопротеиды низкой плотности (*Low Density Lipoproteins, LDL*) [136, 137], около половины первичных ССЗ возникают у людей с нормальным

уровнем LDL [138]. Более того, выделенные из крови здоровых лиц LDL не вызывают внутриклеточного отложения липидов [139–142]. В то же время липопропротеиды, выделенные из крови больных атеросклерозом, были атерогенными, т.к. стимулировали увеличение содержания липидов в интиме, клеточную пролиферацию и синтез внеклеточного матрикса [143–146]. В связи с этим достаточно давно возникло предположение об изменении свойств LDL в результате проатерогенной модификации.

В 1989 г. были получены аутоантитела против oxLDL, распознающие MDA-лизин или 4-гидроксинафтал-лизин (HNE-Lys) в атеросклеротических сосудах кроликов с дефицитом рецепторов LDL [147]. Однако никакие технические усовершенствования не позволили выделить oxLDL из крови пациентов. Кроме того, применение антиоксидантов не предотвращало развитие атеросклеротического ремоделирования сосудов. В том же году были опубликованы данные о наличии в крови пациентов с атеросклерозом десиалилированных LDL [148], а затем было установлено, что сродство аутоанти-LDL к десиалилированным LDL было значительно выше по сравнению с MDA-LDL [149]. На основании экспериментов, проведенных в конце 1980-х годов были сформированы представления о последовательности событий, обуславливающих атерогенность липопротеидов [150, 151]. Согласно этим представлениям, первым и критически важным этапом на пути атерогенеза сосудов является десиалирование LDL (удаление терминальной сиаловой кислоты (Sia) из гликанов ApoB-100), затем происходит потеря липидов и уменьшение размера частиц, увеличение их электроотрицательного заряда, модификация белковой части, тогда как признаки перекисного окисления липидов (ПОЛ) появляются в последнюю очередь. Следует подчеркнуть, что в этом каскаде реакций окисление LDL является не единственной и не самой важной формой их атерогенной модификации. Повышенная восприимчивость к окислению LDL происходит на более поздних этапах каскада множественных модификаций, но уже не увеличивает атерогенный потенциал LDL. К этому времени множественно модифицированные LDL (mmLDL) уже циркулируют в крови, часть из них накапливается в интиме сосудов, другие постепенно выводятся из циркуляции печенью, что не позволяет выделить oxLDL из крови человека [151].

Sia – производные нейраминовой кислоты, в составе различных гликоконъюгатов они выполняют следующие функции [152]: 1) придание гликоконъюгатам и клеточным мембранам отрицательного заряда и, как следствие, влияние на межклеточное взаимодействие; 2) формирование конформации гликопротеидов; 3) участие в передаче информации в результате присутствия в составе рецепторов; 4) защита гликоконъюгатов и клеток от узнавания и деградации. Кроме того, было установлено, что Sia могут выступать в роли скавенджера АФК, стехиометрически взаимодействуя с пероксидом водорода и гидроксил-радикалом [153, 154].

Основным источником сиалилированных белков считается печень [155], поскольку многие плазменные белки синтезируются и гликозилируются в гепатоцитах. Уровень сиаловых кислот LDL регулирует скорость их захвата клетками [156]. Существуют экзо- и эндосиалидазы (КФ 3.2.1.129), первые включают в себя три группы ферментов, осуществляющих отщепление или перенос сиаловой кислоты: гидролитические сиалидазы (КФ 3.2.1.18), транссиалидазы и ангиросиалидазы (внутримолекулярные транссиалидазы, КФ 4.2.2.15) [157–163]. Сиалидазы млекопитающих являются экзосиалидазами и принадлежат к семейству GH33. Не обнаружено сиалидаз млекопитающих с транссиалидазной или ангиросиалидазной активностью. Сиалидазы млекопитающих классифицируются на основе их субклеточной и тканевой локализации: сиалидазы Neu1 (локализованы преимущественно в лизосомах), Neu2 (цитозоль), Neu3 (плазматические мембраны) и Neu4 (лизосомы, митохондрии и эндоплазматический ретикулум). Важно отметить, что Neu1 может перемещаться в плазматическую мембрану при различных вариантах стимуляции клеток [163]. Neu2 и Neu4 также обнаружены на поверхности клеток. Сиалидазы клеточной поверхности действуют как

структурные и функциональные модуляторы различных внеклеточных растворимых и связанных с мембраной молекул в различных типах клеток. В 2000-х годах было установлено, что АФК усиливают десИАлирование гликокаликса [164]. ЭГ – это богатый гликопротеинами и протеогликанами слой, покрывающий люминальную поверхность эндотелия. Он играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза и защите различных функций органов. Потеря ЭГ происходит в процессе старения, а восстановление ЭГ может облегчить симптомы возрастных заболеваний [165].

Практически любые экстремальные воздействия на организм и воспалительные процессы сопровождаются повышением уровня как общей, так и свободной Sia в крови и тканях. ДесИАлирование LDL вносит лишь дополнительный вклад в общий пул сИАловых кислот плазмы крови [166]. Повышенная концентрация Sia в плазме и сыворотке положительно коррелирует с наличием ССЗ, диабета и развитием злокачественных опухолей [167]. Однако регуляция сИАлидазной активности остается практически неизученной, как и связанная с этим проблема инициализирующего влияния сИАлидазной активности на процессы атерогенеза. В частности, ферменты, ответственные за десИАлирование LDL, до сих пор не выявлены [168]. СИАлидазы, которые являются экзогликозидазами, расщепляют α -гликозидные связи Sia/Neu5Ac. ТранссИАлидазы простейших могут переносить Sia с одного сИАлогалактозида на другой посредством обратного сИАлилирования CMP (Cytidine Monophosphate) [169]. Кроме того, к процессу десИАлирования LDL могут быть причастны вирусные и бактериальные сИАлидазы. Наконец, это могут быть белки с неспецифической сИАлидазной активностью, такие как Klotho [170].

Удаление сИАловой кислоты из эндотелиального гликокаликса посредством нейраминидазы обуславливает утолщение интимы и накопление oxLDL [171], инициирует воспалительный процесс [172], повышает проницаемость эндотелия [173], ослабляет фосфорилирование eNOS, снижая генерацию NO, и Nrf2-опосредованную антиоксидантную защиту [174]. Снижение уровня Sia на поверхности ЭК, подверженных колебательному потоку (oscillatory flow), связано с повышенной экспрессией NEU1. Лизосомальная NEU1 регулирует уровень цитозольной сИАловой кислоты путем рециркуляции сИАлконоъюгатов [175], тогда как в плазматической мембране NEU1 инициирует воспалительные процессы посредством десИАлирования поверхностных молекул [176, 177]. Экспрессия NEU1 чувствительна к напряжению сдвига (shear stress) и определяет участки потенциального атерогенеза, развитие которого (или наоборот, предотвращение развития) опосредовано Nrf2-зависимой регуляцией редокс-состояния эндотелия [174].

Роль других факторов (биохимических и физико-химических) в экспрессии NEU1 и развитии атеросклероза, равно как и спектр других биомаркеров, чувствительных к напряжению сдвига и иным стимулам, характер взаимодействия различных стимулов с точки зрения атерогенеза является актуальной проблемой сегодняшнего дня. Однако при всех сложностях и проблемах меньше всего вопросов вызывает тот факт, что атеросклероз тесно связан с дисфункцией ЭК интимы, где формируются неоинтимальные бляшки. Но и здесь не все однозначно, т.к. микрососуды адвентиции крупных кровеносных сосудов (*vasa vasorum*, VV) также участвуют в патогенезе атеросклероза. VV служат сосудистой нишей для резидентных стволовых клеток (vascular-resident stem cells, VSC), в числе которых мультипотентные перициты и эндотелиальные прогениторы. VV действуют не только как кровеносная сеть, но и как резервуар стволовых клеток для доставки VSC в интиму, где они могут дифференцироваться в ЭК, но могут и в ГМК сосудов, и в фибробласты, способствуя атеросклеротическому ремоделированию [178]. Молекулы и частицы, вызывающие воспаление, проникают в стенку артерии из ее просвета и VV. Накопление лейкоцитов в интиме и пролиферация ГМК приводят к утолщению сосудистой стенки и гипоксии, что дополнительно стимулирует неоангиогенез VV. Воспалительная среда повреждает хрупкую микрососудистую систему бляшек, что приводит к внутривенечным кровоизлияниям, нестабильности бляшек и в конечном итоге к сердечно-сосудистым осложнениям [179]. Различают структурные и функциональные ас-

пекты атеросклероза. Для структурного ремоделирования необходимы гемопоэтические стволовые клетки, известные как CD34-позитивные клетки. В то же время недостаточное восстановление эндотелия, связанное с нехваткой CD34-позитивных клеток, способствует функциональному, но не структурному атеросклерозу. Следовательно, отсутствие структурного атеросклероза не всегда отражает благоприятное состояние эндотелия [180]. Структурное поражение сосудов характеризуется сложным взаимодействием между различными типами клеток, включая макрофаги, ЭК и ГМК (рис. 1). Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза и может включать в себя совокупность различных неадаптивных динамических изменений биологии этих клеток, называемых “эндотелиальным перепрограммированием”.

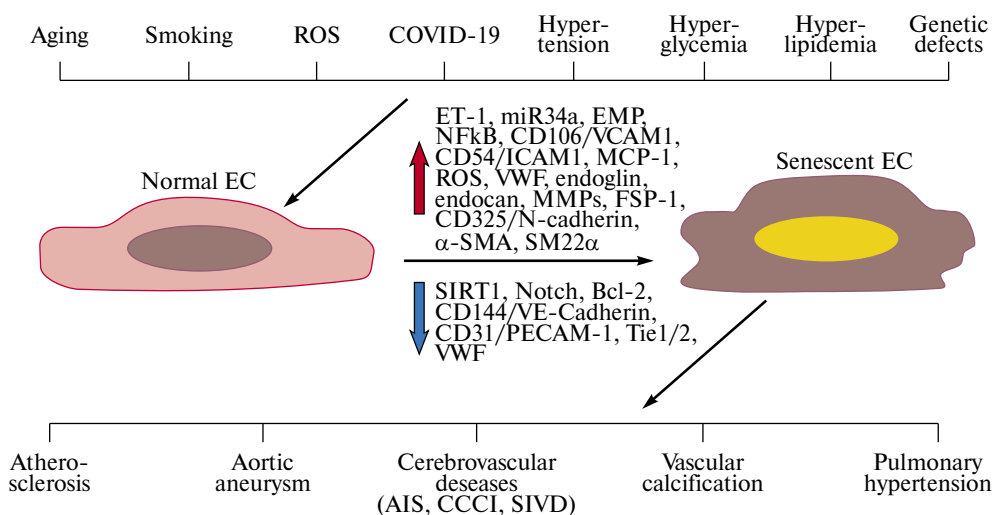


Рис. 1. Холестерин и избыток генерации АФК – ключевые факторы атерогенеза. Усилителем процесса является десилирование ЛПНП и ЭК нейраминидазой 1 (NEU1). Прикрепление моноцитов к эндотелию облегчается экспрессией VCAM-1 и селектинами. Окисление и другие модификации ЛПНП вызывают секрецию MCP-1 (макрофагально-хемотаксический белок-1). В артериальной интиме моноциты созревают в макрофаги. Макрофаги экспрессируют рецепторы-сквенджеры, такие как SRA и CD36, которые облегчают поглощение модифицированных ЛПНП и превращение в пенные макрофаги, которые богаты эфирами холестерина и свободными жирными кислотами. Моноциты/макрофаги размножаются в присутствии MCP-1 и макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF). После антигенспецифической активации Т-клетки проникают в интиму, секретируя интерферон-γ, который посылает сигналы, помогающие усилить воспалительную реакцию и поддерживать ее. Макрофаги выделяют MMPs (матриксные металлопротеиназы), которые способствуют расщеплению коллагена, позволяя клеткам мигрировать в пределах бляшки. Накопление и агрегация oxLDL и инфильтрация макрофагов вызывают преобразование липидного пула в некротическое ядро.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цереброваскулярные заболевания (CVD) являются второй по распространенности причиной когнитивных нарушений и деменции у пожилых людей. CVD проявляются множеством клинических проявлений в зависимости от морфофункциональной локализации патологии. Клиницистами основной акцент был сделан на двигательные, речевые и зрительные нарушения, поэтому сосудистый фактор снижения когнитивных функций является в значительной степени недооцененным с точки зрения возможных последст-

вий. Заболевания крупных сосудов головного мозга (Large Vessel Disease, LVD) связаны с атеросклерозом, межартериальной эмболией, внутрисердечной эмболией и инсультом крупных сосудов, приводящим к существенной функциональной инвалидизации. Заболевания мелких сосудов головного мозга (Small Vessel Disease, SVD) играют решающую роль в развитии инсульта, кровоизлияний в мозг, снижения когнитивных функций у пожилых пациентов [181]. Дисфункция ГЭБ является характерной особенностью как ишемического, так и геморрагического инсульта. Мелкие сосуды играют ключевую роль в процессе ауторегуляции мозга. На капиллярном уровне растворенные вещества диффундируют через внеклеточные пространства и попадают в кровь через транспортные системы ЭК и перицитов [182, 183]. Среди острых неврологических расстройств, связанных с повреждением эндотелия сосудов головного мозга, помимо инсульта наиболее известны эпилепсия, травматические поражения головного и спинного мозга [184, 185].

Различают два типа недостаточности мозгового кровообращения: быстроразвивающуюся (краткосрочную, острую), например, острый ишемический инсульт (Acute Ischemic Stroke, AIS) или транзиторную ишемическую атаку (Transient Ischemic Attack, TIA), и хроническую например, хроническую недостаточность мозгового кровообращения (Chronic Cerebral Circulatory Insufficiency, CCCI). Первый тип хорошо известен, а второй пока не привлек достаточного внимания. CCCI – это не самостоятельное заболевание, а состояние длительной недостаточности мозгового кровотока с разнообразной этиологией, которое считается связанным либо с возникновением, либо с рецидивом ишемического инсульта, сосудистыми когнитивными нарушениями и развитием сосудистой деменции [186]. CCCI относится к состоянию сниженного мозгового кровотока (Cerebral Blood Flow, CBF) ниже физиологически необходимого объема, что приводит к дисфункциям головного мозга, и это состояние должно продолжаться не менее двух месяцев. CCCI может быть вторичным по отношению к различным этиологиям, с преобладанием атеросклероза [187]. Клинические исследования показали, что симптомы CCCI, такие как головокружение и головная боль, на самом деле обратимы после улучшения мозгового кровообращения. Напротив, стойкое снижение CBF, если его не корректировать, может вызвать AIS, TIA, когнитивные нарушения или даже деменцию [186]. Поврежденные ЭК могут вызвать стойкое нарушение регуляции кровотока, в результате чего развивается подкорковая ишемическая сосудистая деменция (Subcortical Ischemic Vascular Disease, SIVD) [188]. Это состояние охватывает подтип сосудистых когнитивных нарушений, характеризующийся наличием обширных очагов гиперинтенсивности белого вещества (White Matter Hyperintensities, WMH) при визуализации головного мозга [189, 190]. Патогенез SIVD обусловлен стенозом и окклюзией мелких сосудов головного мозга с последующей ишемией белого вещества и лакунными инфарктами в подкорковых структурах. Большинство факторов риска SVD можно рассматривать как факторы риска SIVD и когнитивных нарушений. Гипертония является одним из наиболее известных факторов риска CVD и CIVD, хотя гипотония может быть еще более опасным фактором [191, 192]. Так или иначе, снижение регионарного кровотока является решающим фактором развития SIVD [193] – необратимого состояния, характеризующегося прогрессирующим снижением когнитивного статуса, ухудшением памяти, затруднением речи и снижением социальных способностей. Цереброваскулярная дисфункция, связанная с когнитивными нарушениями, является неотъемлемым признаком SIVD; также выявлены бляшки бета-амилоида (A β) и гиперфосфорилированные тау-белки [194]. Ранние повреждения ГЭБ не могут быть визуализированы инструментальными методами анализа у живого человека с ранними признаками SIVD, хотя определенные успехи достигнуты [188, 195]. Последние достижения в области нейровизуализации позволяют диагностировать САА без патологоанатомического исследования. Современные критерии, основанные на визуализации, имеют высокую диагностическую эффективность у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, но более ограничены в других клинических контекстах, таких как пациенты с когнитивными нарушениями или бессимптомные пациенты [12].

В большинстве случаев практической медицины доказательства получают в результате генетического и биохимического анализа и, как правило, при патологоанатомических исследованиях. Одним из наиболее известных биохимических маркеров нарушения целостности ГЭБ является коэффициент альбумина (Qalb–отношение уровня альбумина в спинномозговой жидкости (СМЖ; cerebrospinal fluid, CSF) к уровню альбумина в сыворотке крови [196, 197]. Однако точность этого маркера невысока, поскольку на уровень альбумина в СМЖ могут влиять разные факторы. Например, экстравазированный альбумин поглощается макрофагами, микроглией и астроцитами; альбумин протеолитически расщепляется во время заболевания; на поступление экстравазированного альбумина в желудочковую СМЖ влияет место повреждения ГЭБ [196]. Плотные контакты между церебральными ЭК играют важную роль в функции ГЭБ, в регуляции плотных контактов также принимает участие микроРНК [198]. В качестве потенциальных биомаркеров AD были предложены нейротрофический фактор головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) и циркулирующие метаболиты аргинина [199, 200]. Исследования доказывают, что сосудистые факторы риска связаны с различными формами деменции и что большинство форм деменции можно рассматривать как развитие сосудистых заболеваний [10]. Так, в результате недавнего исследования проведено биохимическое и иммунологическое профилирование лиц пожилого возраста (60–78 лет) с AIS, CCCI, преддиабетом или впервые выявленным сахарным диабетом II типа (DM), а также SIVD [201]. Наибольшее количество значимых отклонений от условно здоровых доноров (Healthy Donors, HD) того же возраста зарегистрировано в группе SIVD – 20, из них 12 специфических и 6 неспецифических, но с максимальными количественными отличиями от группы контроля (Healthy Donors, HD). Неспецифические отклонения касались оценки когнитивного статуса по международным тестам МОСА и MMSE, снижения уровня альбумина и активности ADAMTS13, повышения уровня VWF (фактора Виллебранда). Среди специфических – снижение не только уровня физической активности и социальных отношений, но и количества потребляемого алкоголя; в биохимическом блоке показателей – снижение уровня глюкозы, холестерина, липопротеидов высокой плотности (HDL) и ионов железа в сыворотке крови; в иммунологическом блоке – повышение уровня эффекторных В-лимфоцитов и плазмабластов, что свидетельствует о развитии гуморальной составляющей аутоиммунного ответа [201].

Учитывая значительные изменения иммунологических показателей (главным образом динамика провоспалительных Th17-подобных клеток, участвующих в аутоиммунных реакциях) и эндотелиальных CD-маркеров (CD144 и CD34), репарация сосудов нарушена в наибольшей степени в группе DM, что свидетельствует об активной фазе воспалительного повреждения сосудов. У пациентов с AIS выявлено 12 значимых отклонений от контроля, в том числе 3 специфичных для этой группы: это высокие показатели NEFA, а также маркеры CD31 и CD147. CD147 – многофункциональный гликопротеин, экспрессированный в том числе на ЭК, который индуцирует выработку матриксных металлопротеиназ (MMP) [202]. Повышенное внимание к нему было обусловлено пандемией COVID-19 и той ролью, которую он играет в распространении вируса [203].

Наименьшее количество отклонений зарегистрировано в группе CCCI, что дополнительно свидетельствует об отсутствии четких диагностических признаков, растянутой во времени подострой фазе заболевания, либо о состоянии ремиссии. Следует отметить, что в этой группе не отмечено статистически значимого повышения уровня мочевой кислоты, в отличие от трех других групп (с максимальным повышением этого показателя в группе DM). Микрососудистое повреждение представляется максимальным в группе SIVD, учитывая динамику биохимических показателей VWF и ADAMTS13 [201]. С учетом комплекса показателей у больных SIVD предполагается интенсивное развитие процесса ремоделирования микрососудов на фоне хронического воспаления, аутоиммунной реакции гуморального типа (вариант васкулита) и снижения анаболической функции печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопрос стоит не столько об участии ЭК в патогенезе этих и многих других заболеваний, сколько о доле участия эндотелия в их развитии, первичном или вторичном характере нарушений функции эндотелия, морфофункциональном статусе ЭК, его зависимости от генетических и эпигенетических факторов [11]. Без преувеличения можно сказать, что эндотелий является не только посредником между подвижными жидкими тканями – кровью и лимфой – и паренхимой органов, но и своего рода посредником между здоровым и больным состоянием организма, между молодостью и старостью. Мы рассмотрели лишь некоторые аспекты этой многоплановой проблемы, что позволяет в общих чертах представить схему причинно-следственных связей, обуславливающих развитие СЗ (рис. 2). Возраст как таковой является одним из факторов старения сосудов. Множество факторов, связанных с наследственностью, образом жизни, характером питания, частотой и интенсивностью инфекционных заболеваний обуславливают повреждение ЭК и раннее старение сосудов, что приводит ко вторичным заболеваниям, ускоренному старению организма и нарушению когнитивных функций.

В связи с этим одна из основных проблем диагностики лиц пожилого возраста (и не только пожилого) – поиск маркеров эндотелиального генеза с высокими метрологическими характеристиками (чувствительность, специфичность, прогностическая значимость и др.), позволяющими осуществлять стратификацию пациентов по риску развития когнитивных нарушений. С этим тесно связана вторая проблема – замедление процессов старения и обеспечение социальной активности. Помимо разработки фармакологических препаратов, большое внимание уделяется нутрицевтикам, функциональному питанию, а также физической активности [204–206]. Физическая активность за-

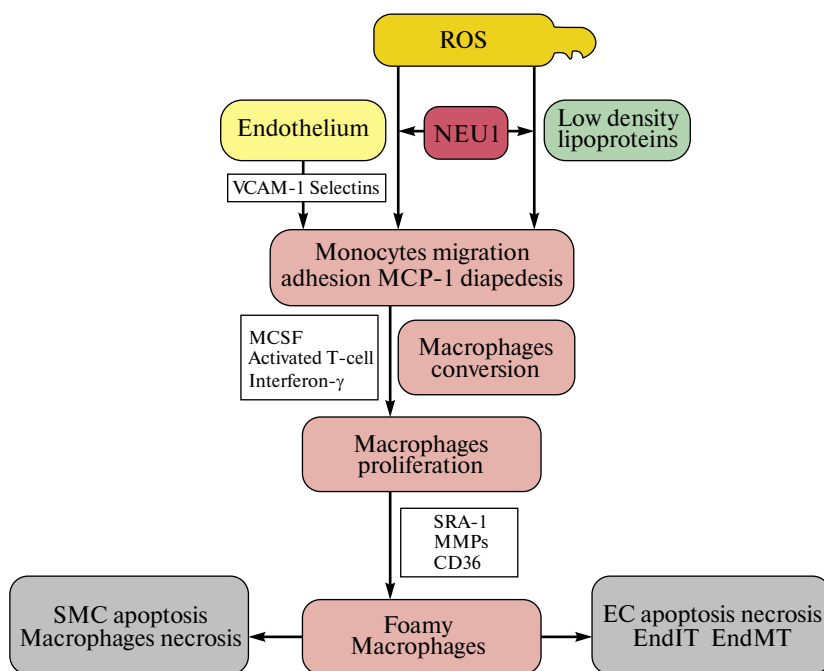


Рис. 2. Схема причинно-следственных связей, обуславливающих развитие сосудистых заболеваний, ускоренное старение организма и нарушение когнитивных функций.

медляет процесс старения сосудов за счет повышения напряжения сдвига (shear stress), стимуляции высвобождения эндотелием циркулирующих факторов роста и экзеркинов из скелетных мышц и других органов. Способность к адаптации сосудов к физическим нагрузкам остается высокой в любом возрасте, причем как у здоровых лиц, так и у пациентов с СЗ [207]. Однако эффективность физических упражнений зачастую недостаточна из-за отсутствия адекватных биомаркеров, подходящих для мониторинга сосудистых эффектов различных методов тренировок [14]. Прогресс в области аналитической биохимии и инструментов молекулярной биологии позволяет оценивать новые потенциальные ЭК-специфичные биомаркеры для прогнозирования и диагностики ЭД [10]. Значительные ассоциации между показателями ЭД (например, дилатацией, опосредованной кровотоком в плечевой артерии; Flow-Mediated Dilation, FMD), и увеличением количества EMP, повышенными уровнями гликопротеина эндоглина (CD105) и протеогликана эндокана, а также сниженными уровнями иризина (гормоноподобный пептид, вырабатываемый мышцами при физической нагрузке) наблюдались у людей с одним или несколькими традиционными факторами риска. Однако ни один из них еще не вошел в клиническую практику [208]. Среди новых циркулирующих биомаркеров, связанных с эндотелием, – хемокины, эпигенетические и метаболомные биомаркеры [209]. Существующие достижения не решают проблему стратификации пациентов и факторов риска нейродегенеративных заболеваний на ранних стадиях их развития. Даже на более поздних стадиях актуальна разработка более дешевых, доступных и малоинвазивных методов диагностики.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (Н.В.Г.), сбор и обработка данных литературы (Н.В.Г., П.И.П. А.Д.Н., Д.А.Б., Е.А.П.), написание и редактирование манускрипта (Н.В.Г., П.В.А.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского научного фонда, проект №22-15-00155. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dolgyras P, Anyfanti P, Lazaridis A, Gavriilaki E, Koletsos N, Triantafyllou A, Barbara N, Mastrogianis K, Yiannaki E, Papakonstantinou A, Galanapoulou V, Douma S, Gkaliagkousi E* (2024) Endothelial dysfunction and complement activation are independently associated with disease duration in patients with systemic vasculitis. *Microvasc Res* 154: 104692. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2024.104692>
2. *Khaddaj Mallat R, Mathew John C, Kendrick DJ, Braun AP* (2017) The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci* 54: 458–470. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1394267>

3. *Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV* (2017) Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 9759735. <https://doi.org/10.1155/2017/9759735>
4. *Di Pietro N, Baldassarre MPA, Cichelli A, Pandolfi A, Formoso G, Pipino C* (2020) Role of Polyphenols and Carotenoids in Endothelial Dysfunction: An Overview from Classic to Innovative Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 1–19. <https://doi.org/10.1155/2020/6381380>
5. *Carge MJ, Liberati DM, Diebel LN* (2021) A biomimetic shock model on the effect of endothelial aging on vascular barrier properties. *J Trauma Acute Care Surg* 91: 849–855. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000003207>
6. *Zhang J, Li C, Zhang Y, Wu J, Huang Z* (2023) Therapeutic potential of nitric oxide in vascular aging due to the promotion of angiogenesis. *Chem Biol Drug Des* 102: 395–407. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12428>
8. *Kobayashi R, Sakazaki M, Nagai Y, Okamoto T, Hashimoto Y, Sato K, Seki S, Hata U, Esaki K, Tanigawa R, Mitsuoka A, Funaki A, Niki Y, Hashiguchi T, Negoro H* (2024) Habitual isomaltulose intake reduces arterial stiffness associated with postprandial hyperglycemia in middle-aged and elderly people: A randomized controlled trial. *Heart Vessels* 39: 123–134. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02316-y>
9. *Shields KL, Jarrett CL, Bisconti AV, Park SH, Craig JC, Broxterman RM, Richardson RS* (2023) Preserved endothelium-independent vascular function with aging in men and women: evidence from the peripheral and cerebral vasculature. *J Appl Physiol* 135: 559–571. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00571.2022>
10. *Bruno F, Abondio P, Bruno R, Ceraudo L, Paparazzo E, Citrigno L, Luiselli D, Bruni AC, Passarino G, Colao R, Maletta R, Montesanto A* (2023) Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis. *Ageing Res Rev* 91: 102068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102068>
11. *Goncharov NV, Popova PI, Golovkin AS, Zalutskaya NM, Palchikova EI, Zanin KV, Avdonin PV* (2020) Vascular endothelial dysfunction is a pathogenetic factor in the development of neurodegenerative diseases and cognitive impairment. *VM Bekhterev Rev Psychiatr Med Psychol* 11–26. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-11-26>
12. *Davidson CG, Woodford SJ, Mathur S, Valle DB, Foster D, Kioutchoukova I, Mahmood A, Lucke-Wold B* (2023) Investigation into the vascular contributors to dementia and the associated treatments. *Explor Neurosci* 224–237. <https://doi.org/10.37349/en.2023.00023>
13. *Raposo N, Périole C, Planton M* (2024) In-vivo diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: An updated review. *Curr Opin Neurol* 37: 19–25. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001236>
14. *Vara D, Pula G* (2014) Reactive oxygen species: physiological roles in the regulation of vascular cells. *Curr Mol Med* 14: 1103–1125. <https://doi.org/10.2174/1566524014666140603114010>
15. *Ткачук В, Тюрин-Кузьмин П, Белоусов В, Воротников А* (2012) Пероксид водорода как новый вторичный посредник. *Биол мемб* 29: 21–37. [Ткачук В, Тюрин-Кузьмин П, Белоусов В, Воротников А (2012) Hydrogen Peroxide as a New Second Messenger. *Biol Membr* 29: 21–37. (In Russ)].
16. *Chen Q, Wang Q, Zhu J, Xiao Q, Zhang L* (2018) Reactive oxygen species: Key regulators in vascular health and diseases. *Br J Pharmacol* 175: 1279–1292. <https://doi.org/10.1111/bph.13828>
17. *Надеев АД, Зинченко ВП, Авдонин ПВ, Гончаров НВ* (2014) Токсические и сигнальные эффекты активных форм кислорода. *Токсикол вестн* 22–27 [Nadeev A, Zinchenko V, Avdonin P, Goncharov N (2014) Toxic and signal properties of active forms of oxygen. *Toksikol Vest.* (In Russ)].
18. *Goncharov NV, Avdonin PV, Nadeev AD, Zharkikh IL, Jenkins RO* (2015) Reactive oxygen species in pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 21: 1134–1146. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141014142557>
19. *Martin-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Martinez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Blanco-Colio LM, Moreno JA, Tarín C, Burillo E, Fernandez-Garcia CE, Egido J, Meilhac O, Michel J-B* (2012) Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb Haemost* 108: 435–442. <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0248>
20. *Knock GA* (2019) NADPH oxidase in the vasculature: Expression, regulation and signalling pathways; role in normal cardiovascular physiology and its dysregulation in hypertension. *Free Radic Biol Med* 145: 385–427. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.029>
21. *Vieceli Dalla Sega F, Zambonin L, Fiorentini D, Rizzo B, Caliceti C, Landi L, Hrelia S, Prata C* (2014) Specific aquaporins facilitate Nox-produced hydrogen peroxide transport through plasma membrane in leukaemia cells. *Biochim Biophys Acta* 1843: 806–814. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.01.011>

22. Miller EW, Dickinson BC, Chang CJ (2010) Aquaporin-3 mediates hydrogen peroxide uptake to regulate downstream intracellular signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 15681–15686.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1005776107>
23. Shappell SB, Toman C, Anderson DC, Taylor AA, Entman ML, Smith CW (1990) Mac-1 (CD11b/CD18) mediates adherence-dependent hydrogen peroxide production by human and canine neutrophils. *J Immunol Baltim Md* 150 144: 2702–2711.
24. Jones DP (2008) Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 295: C849–C868.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00283.2008>
25. Murdoch CE, Alom-Ruiz SP, Wang M, Zhang M, Walker S, Yu B, Brewer A, Shah AM (2011) Role of endothelial Nox2 NADPH oxidase in angiotensin II-induced hypertension and vasomotor dysfunction. *Basic Res Cardiol* 106: 527–538.
<https://doi.org/10.1007/s00395-011-0179-7>
26. Holland JA, Meyer JW, Chang MM, O'Donnell RW, Johnson DK, Ziegler LM (1998) Thrombin stimulated reactive oxygen species production in cultured human endothelial cells. *Endothelium* 6: 113–121.
<https://doi.org/10.3109/10623329809072198>
27. Ray R, Murdoch CE, Wang M, Santos CX, Zhang M, Alom-Ruiz S, Anilkumar N, Ouattara A, Cave AC, Walker SJ, Grieve DJ, Charles RL, Eaton P, Brewer AC, Shah AM (2011) Endothelial Nox4 NADPH oxidase enhances vasodilatation and reduces blood pressure in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1368–1376.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.219238>
28. Tobolska A, Jabłońska AE, Suwińska A, Wawrzyniak UE, Wróblewski W, Wezynfeld NE (2024) The effect of histidine, histamine, and imidazole on electrochemical properties of Cu(II) complexes of Aβ peptides containing His-2 and His-3 motifs. *Dalton Trans Camb Engl* 2003 53: 15359–15371.
<https://doi.org/10.1039/d4dt01354a>
29. Avdonin PV, Rybakova EYu, Avdonin PP, Trufanov SK, Mironova GYu, Tsitrina AA, Goncharov NV (2019) VAS2870 Inhibits Histamine-Induced Calcium Signaling and vWF Secretion in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Cells* 8: 196.
<https://doi.org/10.3390/cells8020196>
30. Zharkich IL, Nadeev AD, Tsitrin EB, Goncharov NV, Avdonin PV (2016) Suppression of Histamine-Induced Relaxation of Rat Aorta and Calcium Signaling in Endothelial Cells by Two-Pore Channel Blocker trans-NED19 and Hydrogen Peroxide. *Izv Akad Nauk Ser Biol* 430–438.
31. Lange S, Heger J, Euler G, Wartenberg M, Piper HM, Sauer H (2009) Platelet-derived growth factor BB stimulates vasculogenesis of embryonic stem cell-derived endothelial cells by calcium-mediated generation of reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 81: 159–168.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvn258>
32. Thannickal VJ, Hassoun PM, White AC, Fanburg BL (1993) Enhanced rate of H₂O₂ release from bovine pulmonary artery endothelial cells induced by TGF-β1. *Am J Physiol* 265: L622–L626.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.1993.265.6.L622>
33. Matsubara T, Ziff M (1986) Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol Baltim Md* 137: 3295–3298
34. Knopp T, Jung R, Wild J, Bochenek ML, Efentakis P, Lehmann A, Bieler T, Garlapati V, Richter C, Molitor M, Perius K, Finger S, Lagrange J, Ghasemi I, Zifkos K, Kommos KS, Masri J, Reißig S, Randriamboavonjy V, Wunderlich T, Hövelmeyer N, Weber ANR, Mufazalov IA, Bosmann M, Bechmann I, Fleming I, Oelze M, Daiber A, Münzel T, Schäfer K, Wenzel P, Waisman A, Karbach S (2024) Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur Heart J Open* 4: oead046.
<https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae046>
35. Reddy SS, Chauhan P, Maurya P, Saini D, Yadav PP, Barthwal MK (2016) Coagulin-L ameliorates TLR4 induced oxidative damage and immune response by regulating mitochondria and NOX-derived ROS. *Toxicol Appl Pharmacol* 309: 87–100.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.08.022>
36. Yan S, Sheak JR, Walker BR, Jernigan NL, Resta TC (2023) Contribution of Mitochondrial Reactive Oxygen Species to Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Antioxid Basel Switz* 12: 2060.
<https://doi.org/10.3390/antiox12122060>
37. Giorgi C, Agnoletto C, Baldini C, Bononi A, Bonora M, Marchi S, Missiroli S, Patergnani S, Poletti F, Rimessi A, Zavan B, Pinton P (2010) Redox control of protein kinase C: cell- and disease-specific aspects. *Antioxid Redox Signal* 13: 1051–1085.
<https://doi.org/10.1089/ars.2009.2825>
38. Tabet F, Schiffrin EL, Callera GE, He Y, Yao G, Ostman A, Kappert K, Tonks NK, Touyz RM (2008) Redox-sensitive signaling by angiotensin II involves oxidative inactivation and blunted phosphorylation of protein tyrosine phosphatase SHP-2 in vascular smooth muscle cells from SHR. *Circ Res* 103: 149–158.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.178608>

39. Förstermann U, Xia N, Li H (2017) Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res* 120: 713–735.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
40. Singer M, Young PJ, Laffey JG, Asfar P, Taccone FS, Skrifvars MB, Meyhoff CS, Radermacher P (2021) Dangers of hyperoxia. *Crit Care* 25: 440.
<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03815-y>
41. Smith KA, Schumacker PT (2019) Sensors and signals: The role of reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Physiol* 597: 1033–1043.
<https://doi.org/10.1113/JP275852>
42. Abdulmahdi W, Patel D, Rabadi MM, Azar T, Jules E, Lipphardt M, Hashemiyouon R, Ratliff BB (2017) HMGB1 redox during sepsis. *Redox Biol* 13: 600–607.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.001>
43. Hou Y, Wang XF, Lang ZQ, Jin YC, Fu JR, Xu XM, Sun ST, Xin X, Zhang LS (2018) Adiponectin is protective against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of endothelial cells in sepsis. *Braz J Med Biol Res* 51: e7747.
<https://doi.org/10.1590/1414-431X20187747>
44. Lee Y-J, Kang I-J, Bünger R, Kang Y-H (2004) Enhanced survival effect of pyruvate correlates MAPK and NF-kappaB activation in hydrogen peroxide-treated human endothelial cells. *J Appl Physiol* (1985) 96: 793–801.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00797.2003>
45. Xie C-L, Hu L-Q, Pan Y-B, Qian Y-N (2015) Propofol attenuation of hydrogen peroxide-induced injury in human umbilical vein endothelial cells involves aldose reductase. *Pharm* 70: 103–109.
46. Liu R, Liu H, Ha Y, Tilton RG, Zhang W (2014) Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6. *Biomed Res Int* 2014: 902842.
<https://doi.org/10.1155/2014/902842>
47. Smedlund K, Bah M, Vazquez G (2012) On the role of endothelial TRPC3 channels in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 10: 265–274.
<https://doi.org/10.2174/187152512802651051>
48. Sun L, Yau H-Y, Wong W-Y, Li RA, Huang Y, Yao X (2012) Role of TRPM2 in H(2)O(2)-induced cell apoptosis in endothelial cells. *PloS One* 7: e43186.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043186>
49. Sumoza-Toledo A, Penner R (2011) TRPM2: A multifunctional ion channel for calcium signalling. *J Physiol* 589: 1515–1525.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201855>
50. Yamamoto S, Shimizu S (2016) Targeting TRPM2 in ROS-Coupled Diseases. *Pharm Basel Switz* 9: 57. <https://doi.org/10.3390/ph9030057>
51. Avdonin PV, Nadeev AD, Tsitirina EB, Tsitirina AA, Avdonin PP, Mironova GYu, Zharkikh IL, Goncharov NV (2017) Involvement of two-pore channels in hydrogen peroxide-induced increase in the level of calcium ions in the cytoplasm of human umbilical vein endothelial cells. *Dokl Biochem Biophys* 474: 209–212.
<https://doi.org/10.1134/S1607672917030152>
52. Trufanov SK, Rybakova EYu, Avdonin PP, Tsitirina AA, Zharkikh IL, Goncharov NV, Jenkins RO, Avdonin PV (2019) The Role of Two-Pore Channels in Norepinephrine-Induced [Ca²⁺]_i Rise in Rat Aortic Smooth Muscle Cells and Aorta Contraction. *Cells* 8: 1144.
<https://doi.org/10.3390/cells8101144>
53. Neumann P, Gertzberg N, Vaughan E, Weisbrot J, Woodburn R, Lambert W, Johnson A (2006) Peroxynitrite mediates TNF-alpha-induced endothelial barrier dysfunction and nitration of actin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L674–L684.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00391.2005>
54. Liu G, Vogel SM, Gao X, Javaid K, Hu G, Danilov SM, Malik AB, Minshall RD (2011) Src phosphorylation of endothelial cell surface intercellular adhesion molecule-1 mediates neutrophil adhesion and contributes to the mechanism of lung inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1342–1350.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.222208>
55. Pattillo CB, Pardue S, Shen X, Fang K, Langston W, Jourdain D, Kavanagh TJ, Patel RP, Kevil CG (2010) ICAM-1 cytoplasmic tail regulates endothelial glutathione synthesis through a NOX4/PI3-kinase-dependent pathway. *Free Radic Biol Med* 49: 1119–1128.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.030>
56. Kudryavtsev IV, Garmyuk VV, Nadeev AD, Goncharov NV (2014) Hydrogen peroxide modulates expression of surface antigens by human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol* 8: 97–102.
<https://doi.org/10.1134/S1990747813050103>

57. Терехина ИЛ, Надеев АД, Кожевникова ЛМ, Гончаров НВ, Авдонин ПВ (2012) 5HT1B- и 5HT2B-рецепторы вызывают увеличение концентрации ионов кальция в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Патогенез 10: 70–72 [Terexina IL, Nadeev AD, Kozhevnikova LM, Goncharov NV, Avdonin PV (2012) 5HT1B and 5HT2B receptors cause an increase in the concentration of calcium ions in the endothelial cells of blood vessels. Patogenez. (In Russ)].
58. Profirovic J, Strekalova E, Urao N, Krbanjevic A, Andreeva AV, Varadarajan S, Fukui T, Hen R, Ushio-Fukai M, Voyno-Yasenetskaya TA (2013) A novel regulator of angiogenesis in endothelial cells: 5-hydroxytryptamine 4 receptor. Angiogenesis 16: 15–28.
<https://doi.org/10.1007/s10456-012-9296-7>
59. Yang L, Froio RM, Sciuto E, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW (2005) ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. Blood 106: 584–592.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4942>
60. Войтенко НГ, Гарнюк ВВ, Прокофьева ДС, Гончаров НВ (2015) О новом скрининговом биомаркере для оценки состояния здоровья персонала предприятия по уничтожению химического оружия. Мед труда пром экол 2015: 38–42.
61. Irani K (2000) Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. Circ Res 87: 179–183.
<https://doi.org/10.1161/01.res.87.3.179>
62. Kang H, Yu H, Fan J, Cao G (2021) Rotigotine protects against oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL)-induced damages in human umbilical vein endothelial cells(HUVECs). Bioengineered 12: 10568–10579.
<https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2000224>
63. Zhang L, Li Q, Chen Y, Zhu Q (2021) LncRNA OIP5-AS1 accelerates ox-LDL-treated HUVECs injury by NF-κB pathway via miR-30c-5p. Clin Hemorheol Microcirc 78: 449–460.
<https://doi.org/10.3233/CH-211130>
64. Yazdanpanah B, Wiegmann K, Tchikov V, Krut O, Pongratz C, Schramm M, Kleinridders A, Wunderlich T, Kashkar H, Utermöhlen O, Brüning JC, Schütze S, Krönke M (2009) Riboflavin kinase couples TNF receptor 1 to NADPH oxidase. Nature 460: 1159–1163.
<https://doi.org/10.1038/nature08206>
65. Block K, Eid A, Griendling KK, Lee D-Y, Wittrant Y, Gorin Y (2008) Nox4 NAD(P)H oxidase mediates Src-dependent tyrosine phosphorylation of PDK-1 in response to angiotensin II: Role in mesangial cell hypertrophy and fibronectin expression. J Biol Chem 283: 24061–24076.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M803964200>
66. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Yin Q, Fujio Y, Walsh K, Griendling KK (1999) Reactive oxygen species mediate the activation of Akt/protein kinase B by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 274: 22699–22704.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.32.22699>
67. Zhong X, Wang K, Wang Y, Wang L, Wang S, Huang W, Jia Z, Dai S-S, Huang Z (2024) Angiotensin II directly bind P2X7 receptor to induce myocardial ferroptosis and remodeling by activating human antigen R. Redox Biol 72: 103154.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103154>
68. Patterson CE, Lum H (2001) Update on pulmonary edema: The role and regulation of endothelial barrier function. Endothelium 8: 75–105.
<https://doi.org/10.3109/10623320109165319>
69. Carrim N, Arthur JF, Hamilton JR, Gardiner EE, Andrews RK, Moran N, Berndt MC, Metharom P (2015) Thrombin-induced reactive oxygen species generation in platelets: A novel role for protease-activated receptor 4 and GPIIb. Redox Biol 6: 640–647.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.10.009>
70. Fang X-L, Shu G, Yu J-J, Wang L-N, Yang J, Zeng Q-J, Cheng X, Zhang Z-Q, Wang S-B, Gao P, Zhu X-T, Xi Q-Y, Zhang Y-L, Jiang Q-Y (2013) The anorexigenic effect of serotonin is mediated by the generation of NADPH oxidase-dependent ROS. PloS One 8: e53142.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053142>
71. Lee SL, Wang WW, Fanburg BL (1998) Superoxide as an intermediate signal for serotonin-induced mitogenesis. Free Radic Biol Med 24: 855–858.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00359-6](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00359-6)
72. Liu Y, Fanburg BL (2006) Serotonin-induced growth of pulmonary artery smooth muscle requires activation of phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1. Am J Respir Cell Mol Biol 34: 182–191.
<https://doi.org/10.1165/rncmb.2005-0163OC>

73. Rybakova EYu, Avdonin PP, Trufanov SK, Goncharov NV, Avdonin PV (2023) Synergistic Interaction of 5-HT1B and 5-HT2B Receptors in Cytoplasmic Ca²⁺ Regulation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: Possible Involvement in Pathologies. *Int J Mol Sci* 24: 13833. <https://doi.org/10.3390/ijms241813833>
74. Avdonin PV, Nadeev AD, Mironova GYu, Zharkikh IL, Avdonin PP, Goncharov NV (2019) Enhancement by Hydrogen Peroxide of Calcium Signals in Endothelial Cells Induced by 5-HT1B and 5-HT2B Receptor Agonists. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/1701478>
75. Alves JV, da Costa RM, Awata WMC, Bruder-Nascimento A, Singh S, Tostes RC, Bruder-Nascimento T (2024) NADPH oxidase 4-derived hydrogen peroxide counterbalances testosterone-induced endothelial dysfunction and migration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 327: E1–E12. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00365.2023>
76. Yu Y, Su F-F, Xu C (2024) Maximakinin reversed H2O2 induced oxidative damage in rat cardiac H9c2 cells through AMPK/Akt and AMPK/ERK1/2 signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 174: 116489. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116489>
77. Eller-Borges R, Rodrigues EG, Teodoro ACS, Moraes MS, Arruda DC, Paschoalin T, Curcio MF, da Costa PE, Do Nascimento IR, Calixto LA, Stern A, Monteiro HP, Batista WL (2023) Bradykinin promotes murine melanoma cell migration and invasion through endogenous production of superoxide and nitric oxide. *Nitric Oxide Biol Chem* 132: 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.01.006>
78. Deng W, Baki L, Baumgarten CM (2010) Endothelin signalling regulates volume-sensitive Cl⁻ current via NADPH oxidase and mitochondrial reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 88: 93–100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq125>
79. Sensi SL, Yin HZ, Weiss JH (1999) Glutamate triggers preferential Zn²⁺ flux through Ca²⁺ permeable AMPA channels and consequent ROS production. *Neuroreport* 10: 1723–1727. <https://doi.org/10.1097/00001756-199906030-00018>
80. Carriedo SG, Sensi SL, Yin HZ, Weiss JH (2000) AMPA exposures induce mitochondrial Ca²⁺ overload and ROS generation in spinal motor neurons in vitro. *J Neurosci* 20: 240–250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00240.2000>
81. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, Zadrozny M, Steczkowska M, Niewiadomski W, Niewiadomska G (2021) The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci* 13: 654931. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.654931>
82. Yao Z, Tong J, Tan X, Li C, Shao Z, Kim WC, vanden Hoek TL, Becker LB, Head CA, Schumacker PT (1999) Role of reactive oxygen species in acetylcholine-induced preconditioning in cardiomyocytes. *Am J Physiol* 277: H2504–H2509. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.6.H2504>
83. Wu X, Tian Y, Wang H, Chen H, Hou H, Hu Q (2024) Dual Regulation of Nicotine on NLRP3 Inflammasome in Macrophages with the Involvement of Lysosomal Destabilization, ROS and $\alpha 7$ nAChR. *Inflammation*. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02036-z>
84. Safronova VG, Vulfus CA, Shelukhina IV, Mal'tseva VN, Berezhnov AV, Fedotova EI, Miftahova RG, Kryukova EV, Grinevich AA, Tsetlin VI (2016) Nicotinic receptor involvement in regulation of functions of mouse neutrophils from inflammatory site. *Immunobiology* 221: 761–772. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.01.016>
85. Novikova IN, Manole A, Zherebtsov EA, Stavtsev DD, Vukolova MN, Dunaev AV, Angelova PR, Abramov AY (2020) Adrenaline induces calcium signal in astrocytes and vasoconstriction via activation of monoamine oxidase. *Free Radic Biol Med* 159: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.011>
86. May JM, de Haën C (1979) Insulin-stimulated intracellular hydrogen peroxide production in rat epididymal fat cells. *J Biol Chem* 254: 2214–2220.
87. Ceolotto G, Bevilacqua M, Papparella I, Baritono E, Franco L, Corvaja C, Mazzoni M, Semplicini A, Avogaro A (2004) Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo. *Diabetes* 53: 1344–1351. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1344>
88. Kang SW (2007) Two axes in platelet-derived growth factor signaling: tyrosine phosphorylation and reactive oxygen species. *Cell Mol Life Sci CMLS* 64: 533–541. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6437-z>
89. Goldman R, Zor U, Meller R, Moshonov S, Fürstenberger G, Seger R (1997) Activation of MAP kinases, cPLA2 and reactive oxygen species formation by EGF and calcium mobilizing agonists in a human keratinocyte cell line. *Adv Exp Med Biol* 407: 289–293. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1813-0_43

90. *Thannickal VJ, Day RM, Klinz SG, Bastien MC, Larios JM, Fanburg BL* (2000) Ras-dependent and -independent regulation of reactive oxygen species by mitogenic growth factors and TGF-beta1. *FASEB J* 14: 1741–1748.
<https://doi.org/10.1096/fj.99-0878com>
91. *Lo YY, Cruz TF* (1995) Involvement of reactive oxygen species in cytokine and growth factor induction of c-fos expression in chondrocytes. *J Biol Chem* 270: 11727–11730.
<https://doi.org/10.1074/jbc.270.20.11727>
92. *Hennet T, Richter C, Peterhans E* (1993) Tumour necrosis factor-alpha induces superoxide anion generation in mitochondria of L929 cells. *Biochem J* 289 (Pt 2): 587–592.
<https://doi.org/10.1042/bj2890587>
93. *Meier B, Radeke HH, Selle S, Younes M, Sies H, Resch K, Habermehl GG* (1989) Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor-alpha. *Biochem J* 263: 539–545.
<https://doi.org/10.1042/bj2630539>
94. *De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, Ishizaka N, Griendling KK* (1998) Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem J* 329(Pt 3): 653–657.
<https://doi.org/10.1042/bj3290653>
95. *Schwabe RF, Brenner DA* (2006) Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: Role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290: G583–G589.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00422.2005>
96. *Ismail S, Sturrock A, Wu P, Cahill B, Norman K, Huecksteadt T, Sanders K, Kennedy T, Hoidal J* (2009) NOX4 mediates hypoxia-induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells: The role of autocrine production of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor binding protein-3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L489–L499.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.90488.2008>
97. *Pawate S, Shen Q, Fan F, Bhat NR* (2004) Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferongamma. *J Neurosci Res* 77: 540–551.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20180>
98. *Franceschelli S, Pesce M, Vinciguerra I, Ferrone A, Riccioni G, Patruno A, Grilli A, Felaco M, Speranza L* (2011) Licocalchone-C extracted from *Glycyrrhiza glabra* inhibits lipopolysaccharide-interferon-gamma inflammation by improving antioxidant conditions and regulating inducible nitric oxide synthase expression. *Mol Basel Switz* 16: 5720–5734.
<https://doi.org/10.3390/molecules16075720>
99. *Spulber S, Edoff K, Hong L, Morisawa S, Shirahata S, Ceccatelli S* (2012) Molecular hydrogen reduces LPS-induced neuroinflammation and promotes recovery from sickness behaviour in mice. *PloS One* 7: e42078.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042078>
100. *Muzykantov VR, Sakharov DV, Domogatsky SP, Goncharov NV, Danilov SM* (1987) Directed targeting of immunoerythrocytes provides local protection of endothelial cells from damage by hydrogen peroxide. *Am J Pathol* 128: 276–285. i (2014) The effects of biogenic and abiogenic disulphides on endothelial cells in culture: Comparison of three methods of viability assessment. *Cell Tissue Biol* 8: 389–399.
<https://doi.org/10.1134/s1990519x1405006x>
101. *Song W, Pu J, He B* (2014) Tanshinol protects human umbilical vein endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Mol Med Rep* 10: 2764–2770.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2541>
102. *Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, El-Deiry WS, Golstein P, Green DR, Hengartner M, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Malorni W, Nuñez G, Peter ME, Tschoop J, Yuan J, Piacentini M, Zhivotovsky B, Melino G, Nomenclature Committee on Cell Death 2009* (2009) Classification of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* 16: 3–11.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
103. *Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, Dawson TM, Dawson VL, El-Deiry WS, Fulda S, Gottlieb E, Green DR, Hengartner MO, Kepp O, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Lu X, Madeo F, Malorni W, Mehlen P, Nuñez G, Peter ME, Piacentini M, Rubinsztein DC, Shi Y, Simon H-U, Vandenabeele P, White E, Yuan J, Zhivotovsky B, Melino G, Kroemer G* (2012) Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ* 19: 107–120.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>
104. *Mutin M, Dignat-George F, Sampol J* (1997) Immunologic phenotype of cultured endothelial cells: Quantitative analysis of cell surface molecules. *Tissue Antigens* 50: 449–458.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1997.tb02899.x>

105. *Goncharov NV, Popova PI, Avdonin PP, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, Korf EA, Avdonin PV* (2020) Markers of Endothelial Cells in Normal and Pathological Conditions. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol* 14: 167–183.
<https://doi.org/10.1134/S1990747819030140>
106. *Goncharov NV, Terpilowski MA, Nadeev AD, Kudryavtsev IV, Serebriakova MK, Zinchenko VP, Avdonin PV* (2018) Cytotoxic Power of Hydrogen Peroxide Effect on Endothelial Cells in vitro. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol* 12: 180–188.
<https://doi.org/10.1134/S199074781802006X>
107. *Гончаров НВ, Терпиловский МА, Соболев ВЕ, Корф ЕА, Белинская ДА* (2019) Проблема безопасности применения нутрицевтиков. *Успехи совр биол* 139: 487–499.
<https://doi.org/10.1134/S0042132419050041>
108. *Erusalimsky JD* (2009) Vascular endothelial senescence: From mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol* (1985) 106: 326–332.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91353.2008>
109. *Kida Y, Goligorsky MS* (2016) Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. *Can J Cardiol* 32: 634–641.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.022>
110. *Zhang L, Wu X, Hong L* (2024) Endothelial Reprogramming in Atherosclerosis. *Bioengineering* 11: 325.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering11040325>
111. *Chen P-Y, Qin L, Baeyens N, Li G, Afolabi T, Budatha M, Tellides G, Schwartz MA, Simons M* (2015) Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression. *J Clin Invest* 125: 4514–4528.
<https://doi.org/10.1172/JCI82719>
112. *Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA* (2016) Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. *J Clin Med* 5: 45.
<https://doi.org/10.3390/jcm5040045>
113. *Rieder F, Kessler SP, West GA, Bhilocha S, de la Motte C, Sadler TM, Gopalan B, Stylianou E, Fiocchi C* (2011) Inflammation-induced endothelial-to-mesenchymal transition: a novel mechanism of intestinal fibrosis. *Am J Pathol* 179: 2660–2673.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.042>
114. *Patschan D, Schwarze K, Henze E, Patschan S, Müller GA* (2016) Endothelial autophagy and Endothelial-to-Mesenchymal Transition (EndoMT) in eEPC treatment of ischemic AKI. *J Nephrol* 29: 637–644.
<https://doi.org/10.1007/s40620-015-0222-0>
115. *Wang J, Feng Y, Wang Y, Xiang D, Zhang X, Yuan F* (2017) Autophagy regulates Endothelial-Mesenchymal transition by decreasing the phosphorylation level of Smad3. *Biochem Biophys Res Commun* 487: 740–747.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.130>
116. *Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA* (2016) Treatment of Rapidly Progressive Systemic Sclerosis: Current and Futures Perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs* 4: 31–47.
<https://doi.org/10.1517/21678707.2016.1114454>
117. *Ubil E, Duan J, Pillai ICL, Rosa-Garrido M, Wu Y, Bargiacchi F, Lu Y, Stanboully S, Huang J, Rojas M, Vondriska TM, Stefani E, Deb A* (2014) Mesenchymal-endothelial transition contributes to cardiac neovascularization. *Nature* 514: 585–590.
<https://doi.org/10.1038/nature13839>
118. *Muller L, Di Benedetto S* (2023) From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol* 14: 1298004.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1298004>
119. *Sorrenti V, Benedetti F, Buriani A, Fortinguerra S, Caudullo G, Davinelli S, Zella D, Scapagnini G* (2022) Immunomodulatory and Antiaging Mechanisms of Resveratrol, Rapamycin, and Metformin: Focus on mTOR and AMPK Signaling Networks. *Pharmaceuticals* 15: 912.
<https://doi.org/10.3390/ph15080912>
120. *Immanuel J, Yun S* (2023) Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes. *Cells* 12: 1640.
<https://doi.org/10.3390/cells12121640>
121. *Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan Z* (2002) Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 105: 1158–1161.
122. *Leeuwenberg JF, Van Damme J, Meager T, Jeunhomme TM, Buurman WA* (1988) Effects of tumor necrosis factor on the interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II antigen expression by human endothelial cells. *Eur J Immunol* 18: 1469–1472.
<https://doi.org/10.1002/eji.1830180925>

123. Bradley JR, Johnson DR, Pober JS (1993) Endothelial activation by hydrogen peroxide. Selective increases of intercellular adhesion molecule-1 and major histocompatibility complex class I. *Am J Pathol* 142: 1598–1609.
124. Mishima K, Watabe T, Saito A, Yoshimatsu Y, Imaizumi N, Masui S, Hirashima M, Morisada T, Oike Y, Araie M, Niwa H, Kubo H, Suda T, Miyazono K (2007) Prox1 induces lymphatic endothelial differentiation via integrin $\alpha 9$ and other signaling cascades. *Mol Biol Cell* 18: 1421–1429. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-09-0780>
125. Johnson NC, Dillard ME, Baluk P, McDonald DM, Harvey NL, Frase SL, Oliver G (2008) Lymphatic endothelial cell identity is reversible and its maintenance requires Prox1 activity. *Genes Dev* 22: 3282–3291. <https://doi.org/10.1101/gad.1727208>
126. Andueza A, Kumar S, Kim J, Kang D-W, Mumme HL, Perez JI, Villa-Roel N, Jo H (2020) Endothelial Reprogramming by Disturbed Flow Revealed by Single-Cell RNA and Chromatin Accessibility Study. *Cell Rep* 33: 108491. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108491>
127. Tamargo IA, Baek KI, Kim Y, Park C, Jo H (2023) Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 20: 738–753. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00883-1>
128. Mai J, Virtue A, Shen J, Wang H, Yang X-F (2013) An evolving new paradigm: endothelial cells – conditional innate immune cells. *J Hematol Oncol* 6: 61. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-61>
129. Ghibelli L, Nosseri C, Coppola S, Maresca V, Dini L (1995) The increase in H₂O₂-induced apoptosis by ADP-ribosylation inhibitors is related to cell blebbing. *Exp Cell Res* 221: 470–477. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1398>
130. Yamauchi S, Kawamura K, Okamoto S, Morinaga T, Jiang Y, Shingyoji M, Sekine I, Kubo S, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M (2015) Replication-competent adenoviruses with the type 35-derived fiber-knob region achieve reactive oxygen species-dependent cytotoxicity and produce greater toxicity than those with the type 5-derived region in pancreatic carcinoma. *Apoptosis Int J Program Cell Death* 20: 1587–1598. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1171-8>
131. Rengarajan M, Hayer A, Theriot JA (2016) Endothelial Cells Use a Formin-Dependent Phagocytosis-Like Process to Internalize the Bacterium *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog* 12: e1005603. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005603>
132. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, Smith A, Nath KA, Hebbel RP, Vercellotti GM (2014) Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood* 123: 377–390. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-495887>
133. Kofler S, Nickel T, Weis M (2005) Role of cytokines in cardiovascular diseases: A focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci Lond Engl* 1979 108: 205–213. <https://doi.org/10.1042/CS20040174>
134. Raucci A, Macri F, Castiglione S, Badi I, Vinci MC, Zuccolo E (2021) MicroRNA-34a: the bad guy in age-related vascular diseases. *Cell Mol Life Sci* 78: 7355–7378. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03979-4>
135. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes De Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray G, Hu F, Inker L, Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton A, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis JR, Catapano AL, Chugh S, Cooper LT, Coresh J, Criqui MH, DeCleene NK, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes FGR, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum NJ, Koroshetz WJ, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Misganaw AT, Mokdad AH, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Oliveira GMM, Otto CM, Owolabi MO, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma MB, Ribeiro ALP, Rigotti NA, Rodgers A, Sable CA, Shakil SS, Sliwa K, Stark BA, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh II, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke LJ, Abbasi-Kangevari M, Abdi A, Abedi A, Aboyans V, Abrha WA, Abu-Gharbieh E, Abushouk AI, Acharya D, Adair T, Adebayo OM, Ademi Z, Advani SM, Afshari K, Afshin A, Agarwal G, Agasthi P, Ahmad S, Ahmadi S, Ahmed MB, Aji B, Akalu Y, Akande-Sholabi W,

Aklilu A, Akunna CJ, Alahdab F, Al-Eyadhy A, Alhabib KF, Alif SM, Alipour V, Aljunid SM, Alla F, Almasi-Hashiani A, Almustanyir S, Al-Raddadi RM, Amegah AK, Amini S, Aminorroaya A, Amu H, Amugsi DA, Ancuceanu R, Anderlini D, Andrei T, Andrei CL, Ansari-Moghaddam A, Anteneh ZA, Antonazzo IC, Antony B, Anwer R, Appiah LT, Arabloo J, Ärnlov J, Artanti KD, Ataro Z, Ausloos M, Avila-Burgos L, Awan AT, Awoke MA, Ayele HT, Ayza MA, Azari S, B DB, Baheiraei N, Baig AA, Bakhtiari A, Banach M, Banik PC, Baptista EA, Barboza MA, Barua L, Basu S, Bedi N, Béjot Y, Bennett DA, Bensenor IM, Berman AE, Bezabih YM, Bhagavathula AS, Bhaskar S, Bhattacharyya K, Bijani A, Bikbov B, Birhanu MM, Boloor A, Brant LC, Brenner H, Briko NI, Butt ZA, Caetano Dos Santos FL, Cahill LE, Cahuana-Hurtado L, Cámara LA, Campos-Nonato IR, Cantu-Brito C, Car J, Carrero JJ, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Cerin E, Charan J, Chattu VK, Chen S, Chin KL, Choi J-YJ, Chu D-T, Chung S-C, Cirillo M, Coffey S, Conti S, Costa VM, Cundiff DK, Dadrás O, Dagnew B, Dai X, Damasceno AAM, Dandona L, Dandona R, Davletov K, De La Cruz-Góngora V, De La Hoz FP, De Neve J-W, Denova-Gutiérrez E, Derbew Molla M, Derseh BT, Desai R, Deuschl G, Dharmaratne SD, Dhimall M, Dhungana RR, Dianatinasab M, Diaz D, Djalalinia S, Dokova K, Douiri A, Duncan BB, Duraes AR, Eagan AW, Ebtehaj S, Eftekhari A, Eftekhazadeh S, Ekholuenetale M, El Nahas N, Elgendy IY, Elhadi M, El-Jaafary SI, Esteghamati S, Etitso AE, Eyawo O, Fadhil I, Faraon EJA, Faris PS, Farwati M, Farzadfar F, Fernandes E, Fernandez Prendes C, Ferrara P, Filip I, Fischer F, Flood D, Fukumoto T, Gad MM, Gaidhane S, Ganji M, Garg J, Gebre AK, Gebregiorgis BG, Gebregzabiher KZ, Gebremeskel GG, Getacher L, Obsa AG, Ghajar A, Ghashghaee A, Ghith N, Giampaoli S, Gillani SA, Gill PS, Gillum RF, Glushkova EV, Gnedovskaya EV, Golechha M, Gonfa KB, Goudarzian AH, Goulart AC, Guadamuz JS, Guha A, Guo Y, Gupta R, Hachinski V, Hafezi-Nejad N, Haile TG, Hamadeh RR, Hamidi S, Hankey GJ, Hargono A, Hartono RK, Hashemian M, Hashi A, Hassan S, Hassen HY, Havmoeller RJ, Hay SI, Hayat K, Heidari G, Herteliu C, Holla R, Hosseini M, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Huang J, Humayun A, Iavicoli I, Ibeneme CU, Ibitoye SE, Ilesanmi OS, Illic IM, Illic MD, Iqbal U, Irvani SSN, Islam SMS, Islam RM, Iso H, Iwagami M, Jain V, Javaheri T, Jayapal SK, Jayaram S, Jayawardena R, Jeemon P, Jha RP, Jonas JB, Jonnagaddala J, Joukar F, Jozwiak JJ, Jürisson M, Kabir A, Kahlon T, Kalani R, Kalhor R, Kamath A, Kamel I, Kandel H, Kandel A, Karch A, Kasa AS, Katoto PDMC, Kayode GA, Khader YS, Khammarina M, Khan MS, Khan MN, Khan M, Khan EA, Khatab K, Kibria GMA, Kim YJ, Kim GR, Kimokoti RW, Kisa S, Kisa A, Kivimäki M, Kolte D, Koolivand A, Korshunov VA, Koulmane Laxminarayana SL, Koyanagi A, Krishan K, Krishnamoorthy V, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kulkarni V, Kumar GA, Kumar N, Kurmi OP, Kusuma D, Kwan GF, La Vecchia C, Lacey B, Lallukka T, Lan Q, Lasrado S, Lassi ZS, Lauriola P, Lawrence WR, Laxmaiah A, LeGrand KE, Li M-C, Li B, Li S, Lim SS, Lim L-L, Lin H, Lin Z, Lin R-T, Liu X, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lugo A, M NK, Madotto F, Mahmoudi M, Majeed A, Malekzadeh R, Malik AA, Mamun AA, Manafi N, Mansournia MA, Mantovani LG, Martini S, Mathur MR, Mazzaglia G, Mehata S, Mehndiratta MM, Meier T, Menezes RG, Meretoja A, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Michalek IM, Miller TR, Mirrakhimov EM, Mirzaei H, Moazen B, Moghadaszadeh M, Mohammad Y, Mohammad DK, Mohammed S, Mohammed MA, Mokhayeri Y, Molokhia M, Montasir AA, Moradi G, Moradzadeh R, Moraga P, Morawska L, Moreno Velásquez I, Morze J, Mubarik S, Muruet W, Musa KI, Nagarajan AJ, Nalini M, Nangia V, Naqvi AA, Narasimha Swamy S, Nascimento BR, Nayak VC, Nazari J, Nazarzadeh M, Negoj RI, Neupane Kandel S, Nguyen HLT, Nixon MR, Norrving B, Noubiap JJ, Nouthe BE, Nowak C, Odukoya OO, Ogbo FA, Olagunju AT, Orru H, Ortiz A, Ostroff SM, Padubidri JR, Palladino R, Pana A, Panda-Jonas S, Parekh U, Park E-C, Parvizi M, Pashazadeh Kan F, Patel UK, Pathak M, Paudel R, Pepito VCF, Perianayagam A, Perico N, Pham HQ, Pilgrim T, Piradov MA, Pishgar F, Podder V, Polibin RV, Pourshams A, Pribadi DRA, Rabiee N, Rabiee M, Radfar A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi-Movaghar V, Ur Rahman MH, Rahman MA, Rahmani AM, Rakovac I, Ram P, Ramalingam S, Rana J, Ranasinghe P, Rao SJ, Rathi P, Rawal L, Rawasia WF, Rawassizadeh R, Remuzzi G, Renzaho AMN, Rezapour A, Riahi SM, Roberts-Thomson RL, Roever L, Rohloff P, Romoli M, Roshandel G, Rwegerera GM, Saadatagah S, Saber-Ayad MM, Sabour S, Sacco S, Sadeghi M, Saeedi Moghaddam S, Safari S, Sahebkar A, Salehi S, Salimzadeh H, Samaei M, Samy AM, Santos IS, Santric-Milicevic MM, Sarrafzadegan N, Sarveazad A, Sathish T, Sawhney M, Saylan M, Schmidt MI, Schutte AE, Senthilkumaran S, Sepanlou SG, Sha F, Shahabi S, Shahid I, Shaikh MA, Shamali M, Shamsizadeh M, Shawon MSR, Sheikh A, Shigematsu M, Shin M-J, Shin JI, Shiri R, Shiue I, Shuval K, Siabani K, Siddiqi TJ, Silva DAS, Singh JA, Mtech AS, Skryabin VY, Skryabina AA, Soheili A, Spurlock EE, Stockfelt L, Stortecky S, Stranges S, Suliankatchi Abdulkader R, Tadbiri H, Tadesse EG, Tadesse DB, Tajdini M, Tariquijaman M, Teklehaimanot BF, Temsah M-H, Tesema AK, Thakur B, Thankappan KR, Thapar R, Thrift AG, Timalsina B, Tonelli M, Touvier M, Tovani-Palone MR, Tripathi A, Tripathy JP, Truelsen TC, Tsegay GM, Tsegaye GW, Tsilimparis N, Tusa BS, Tyrovolas S, Umaphathi KK, Unim B, Unnikrishnan B, Usman MS, Vaduganathan M, Valdez PR, Vasankari TJ, Velazquez DZ, Venketasubramanian N, Vu GT, Vujcic IS, Waheed Y, Wang Y, Wang F, Wei J, Weintraub RG, Weldemariam AH, Westerman R, Winkler AS, Wiysonge CS, Wolfe CDA,

- Wubishet BL, Xu G, Yadollahpour A, Yamagishi K, Yan LL, Yandrapalli S, Yano Y, Yatsuya H, Yeheyis TY, Yeshaw Y, Yilgwan CS, Yonemoto N, Yu C, Yusefzadeh H, Zachariah G, Zaman SB, Zaman MS, Zamanian M, Zand R, Zandifar A, Zarghi A, Zastrozhin MS, Zastrozhina A, Zhang Z-J, Zhang Y, Zhang W, Zhong C, Zou Z, Zuniga YMH, Murray CJL, Fuster V (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* 76: 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
136. Ohlsson L (2010) Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food Nutr Res* 54: 5124. <https://doi.org/10.3402/fnr.v54i0.5124>
 137. Forrester JS (2010) Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: A strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. *J Am Coll Cardiol* 56: 630–636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.090>
 138. Packard RRS, Libby P (2008) Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 54: 24–38. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.097360>
 139. Miller YI, Choi S-H, Fang L, Tsimikas S (2010) Lipoprotein modification and macrophage uptake: Role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem* 51: 229–251. https://doi.org/10.1007/978-90-481-8622-8_8
 140. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, Kastelein JJP, Péterfy M, Nieuwdorp M (2010) The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 211: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.027>
 141. Badimón L, Vilahur G, Padró T (2009) Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol* 62: 1161–1178. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)73331-6](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)73331-6)
 142. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H (2009) Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol* 20: 363–369. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32832fa58d>
 143. Twardowski L, Cheng F, Michaelsen J, Winter S, Hofmann U, Schaeffeler E, Müller S, Sonnenberg M, Steuer K, Ott G, Schwab M, Franke UFW, Torzewski M (2015) Enzymatically Modified Low-Density Lipoprotein Is Present in All Stages of Aortic Valve Sclerosis: Implications for Pathogenesis of the Disease. *J Am Heart Assoc* 4: e002156. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002156>
 144. Orekhov AN, Melnichenko AA, Sobenin IA (2014) Approach to Reduction of Blood Atherogenicity. *Oxid Med Cell Longev* 2014: 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/738679>
 145. Sukhorukov VN, Karagodin VP, Orekhov AN (2016) Atherogenic modification of low-density lipoproteins. *Biomed Khim* 62: 391–402. <https://doi.org/10.18097/pbmc20166204391>
 146. Nikifirov NG, Zakiev ER, Elizova NV, Sukhorukov VN, Orekhov AN (2017) Multiple-modified Low-Density Lipoprotein as Atherogenic Factor of Patients'; Blood: Development of Therapeutic Approaches to Reduce Blood Atherogenicity. *Curr Pharm Des* 23: 932–936. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170124112918>
 147. Palinski W, Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL (1989) Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 1372–1376. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.4.1372>
 148. Orekhov AN, Tertov VV, Mukhin DN, Mikhailenko IA (1989) Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells: Discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 162: 206–211. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)91982-7](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)91982-7)
 149. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IYu, Pokrovsky SN, Smirnov VN (1991) Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler Thromb* 11: 316–326. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.2.316>
 150. Tertov VV, Kaplan VV, Sobenin IA, Orekhov AN (1998) Low-density lipoprotein modification occurring in human plasma possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis* 138: 183–195. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00023-9)
 151. Orekhov A, Khotina V, Sukhorukov V, Sobenin I (2024) Non-oxidative vs Oxidative Forms of Modified Low-density Lipoprotein: What is More Important in Atherogenesis? *Curr Med Chem* 31: 2309–2313. <https://doi.org/10.2174/0109298673294245240102105814>

152. *Schauer R* (2009) Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol* 19: 507–514.
<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2009.06.003>
153. *Iijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S, Yamazaki M* (2004) Novel biological function of sialic acid (N-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger. *FEBS Lett* 561: 163–166.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(04\)00164-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00164-4)
154. *Ogasawara Y, Namai T, Yoshino F, Lee M-C, Ishii K* (2007) Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger. *FEBS Lett* 581: 2473–2477.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.062>
155. *Volkhina IV, Butolin EG* (2022) Clinical and Diagnostic Significance of Sialic Acids Determination in Biological Material. *Biochem Mosc Suppl Ser B Biomed Chem* 16: 165–174.
<https://doi.org/10.1134/S199075082203012X>
156. *Fujioka Y, Taniguchi T, Ishikawa Y, Yokoyama M* (2000) Significance of acidic sugar chains of apolipoprotein B-100 in cellular metabolism of low-density lipoproteins. *J Lab Clin Med* 136: 355–362.
<https://doi.org/10.1067/mlc.2000.110103>
157. *Miyagi T, Wada T, Yamaguchi K, Hata K, Shiozaki K* (2008) Plasma membrane-associated sialidase as a crucial regulator of transmembrane signalling. *J Biochem (Tokyo)* 144: 279–285.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvn089>
158. *Buschiazzo A, Alzari PM* (2008) Structural insights into sialic acid enzymology. *Curr Opin Chem Biol* 12: 565–572.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.06.017>
159. *Datta AK* (2009) Comparative sequence analysis in the sialyltransferase protein family: Analysis of motifs. *Curr Drug Targets* 10: 483–498.
<https://doi.org/10.2174/138945009788488422>
160. *Juge N, Tailford L, Owen CD* (2016) Sialidases from gut bacteria: A mini-review. *Biochem Soc Trans* 44: 166–175.
<https://doi.org/10.1042/BST20150226>
161. *Neres J, Bryce RA, Douglas KT* (2008) Rational drug design in parasitology: Trans-sialidase as a case study for Chagas disease. *Drug Discov Today* 13: 110–117.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.004>
162. *Lipničanová S, Chmelová D, Ondrejovič M, Frečer V, Miertuš S* (2020) Diversity of sialidases found in the human body – A review. *Int J Biol Macromol* 148: 857–868.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.123>
163. *Keil JM, Rafn GR, Turan IM, Aljohani MA, Sahebjam-Atabaki R, Sun X-L* (2022) Sialidase Inhibitors with Different Mechanisms. *J Med Chem* 65: 13574–13593.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01258>
164. *Eguchi H, Ikeda Y, Ookawara T, Koyota S, Fujiwara N, Honke K, Wang PG, Taniguchi N, Suzuki K* (2005) Modification of oligosaccharides by reactive oxygen species decreases sialyl lewis x-mediated cell adhesion. *Glycobiology* 15: 1094–1101.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwj003>
165. *Sun L, Wang L, Ye KX, Wang S, Zhang R, Juan Z, Feng L, Min S* (2023) Endothelial Glycocalyx in Aging and Age-related Diseases. *Aging Dis* 14: 1606.
<https://doi.org/10.14336/AD.2023.0131>
166. *Cerne D, Jürgens G, Ledinski G, Kager G, Greilberger J, Lukac-Bajalo J* (2002) Relationship between the sialic acid content of low-density lipoprotein (LDL) and autoantibodies to oxidized LDL in the plasma of healthy subjects and patients with atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 40: 15–20.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.004>
167. *Cheeseman J, Kuhnle G, Stafford G, Gardner RA, Spencer DI, Osborn HM* (2021) Sialic acid as a potential biomarker for cardiovascular disease, diabetes and cancer. *Biomark Med* 15: 911–928.
<https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0776>
168. *Mezentsev A, Bezsonov E, Kashirskikh D, Baig MS, Eid AH, Orekhov A* (2021) Proatherogenic Sialidases and Desialylated Lipoproteins: 35 Years of Research and Current State from Bench to Bedside. *Biomedicines* 9: 600.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9060600>
169. *Mehr K, Withers SG* (2016) Mechanisms of the sialidase and trans-sialidase activities of bacterial sialyltransferases from glycosyltransferase family 80. *Glycobiology* 26: 353–359.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwv105>
170. *Kuro-o M* (2009) Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta BBA – Gen Subj* 1790: 1049–1058.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.02.005>
171. *Cuniberti LA, Martinez V, Schachter J, Magariños G, Meckert PC, Laguens RP, Levenson J, Werba JP* (2005) Sialic acid as a protective barrier against neointima development. *Atherosclerosis* 181: 225–231.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.021>

172. Görög P, Born GV (1982) Increased adhesiveness of granulocytes in rabbit ear-chamber blood vessels perfused with neuraminidase. *Microvasc Res* 23: 380–384.
[https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(82\)80010-1](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(82)80010-1)
173. Betteridge KB, Arkill KP, Neal CR, Harper SJ, Foster RR, Satchell SC, Bates DO, Salmon AHJ (2017) Sialic acids regulate microvessel permeability, revealed by novel in vivo studies of endothelial glycocalyx structure and function. *J Physiol* 595: 5015–5035.
<https://doi.org/10.1113/JP274167>
174. Psefteli P-M, Kitscha P, Vizcay G, Fleck R, Chapple SJ, Mann GE, Fowler M, Siow RC (2021) Glycocalyx sialic acids regulate Nrf2-mediated signaling by fluid shear stress in human endothelial cells. *Redox Biol* 38: 101816.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101816>
175. Miyagi T, Yamaguchi K (2012) Mammalian sialidases: Physiological and pathological roles in cellular functions. *Glycobiology* 22: 880–896.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cws057>
176. Sakarya S, Rifat S, Zhou J, Bannerman DD, Stamatos NM, Cross AS, Goldblum SE (2004) Mobilization of neutrophil sialidase activity desialylates the pulmonary vascular endothelial surface and increases resting neutrophil adhesion to and migration across the endothelium. *Glycobiology* 14: 481–494.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwh065>
177. Amith SR, Jayanth P, Franchuk S, Finlay T, Seyran-tepe V, Beyaert R, Pshezhetsky AV, Szwczuk MR (2010) Neu1 desialylation of sialyl alpha-2,3-linked beta-galactosyl residues of TOLL-like receptor 4 is essential for receptor activation and cellular signaling. *Cell Signal* 22: 314–324.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.09.038>
178. Kawabe J, Hasebe N (2014) Role of the Vasa Vasorum and Vascular Resident Stem Cells in Atherosclerosis. *Biomed Res Int* 2014: 1–8.
<https://doi.org/10.1155/2014/701571>
179. Sedding DG, Boyle EC, Demandt JAF, Sluimer JC, Dutzmann J, Haverich A, Bauersachs J (2018) Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Front Immunol* 9: 706.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00706>
180. Shimizu Y (2022) Mechanism underlying vascular remodeling in relation to circulating CD34-positive cells among older Japanese men. *Sci Rep* 12: 21823.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-26089-y>
181. Koueik J, Wesley UV, Dempsey RJ (2023) Pathophysiology, cellular and molecular mechanisms of large and small vessel diseases. *Neurochem Int* 164: 105499.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105499>
182. Erdő F, Krajcsi P (2019) Age-Related Functional and Expressional Changes in Efflux Pathways at the Blood-Brain Barrier. *Front Aging Neurosci* 11: 196.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00196>
183. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV (2019) Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev* 99: 21–78.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
184. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V (2012) Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 79.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182697e70>
185. Lekoubou A, Ssentongo P, Maffie J, Debroy K, Kwon M, Nguyen C, Pelton M, Watt B, Ceasar J, Dinunno N, Satyasi V, Pascal Kengne A, Bonilha L, Chinchilli VM (2023) Associations of small vessel disease and acute symptomatic seizures in ischemic stroke patients. *Epilepsy Behav* 145: 109233.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109233>
186. Zhou D, Meng R, Li S, Ya J, Ding J, Shang S, Ding Y, Ji X (2018) Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther* 24: 5–17.
<https://doi.org/10.1111/cns.12780>
187. Safouris A, Hambye A-S, Sculier C, Papageorgiou SG, Vasdekis SN, Gazagnes M-D, Tsvigoulis G (2015) Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: A potentially reversible cause of cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 43: 23–27.
<https://doi.org/10.3233/JAD-141203>
188. Wang Y, Tu D, Du J, Han X, Sun Y, Xu Q, Zhai G, Zhou Y (2019) Classification of Subcortical Vascular Cognitive Impairment Using Single MRI Sequence and Deep Learning Convolutional Neural Networks. *Front Neurosci* 13: 627.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00627>

189. *Jokinen H* (2006) Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 28–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069120>
190. *Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Nafria C, Bustamante A, Llombart V, Delgado P, Montaner J* (2016) Blood and CSF biomarkers in brain subcortical ischemic vascular disease: Involved pathways and clinical applicability. *J Cereb Blood Flow Metab* 36: 55–71. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.68>
191. *Bataille S, Baralla C, Torro D, Buffat C, Berland Y, Alazia M, Loundou A, Michelet P, Vacher-Coponat H* (2014) Undercorrection of hyponatremia is frequent and associated with mortality. *BMC Nephrol* 15: 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-37>
192. *Liamis G, Barkas F, Megapanou E, Christopoulou E, Makri A, Makaritsis K, Ntaios G, Elisaf M, Milionis H* (2019) Hyponatremia in Acute Stroke Patients: Pathophysiology, Clinical Significance, and Management Options. *Eur Neurol* 82: 32–40. <https://doi.org/10.1159/000504475>
193. *Caruso P, Signori R, Moretti R* (2019) Small vessel disease to subcortical dementia: A dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag* 15: 259–281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S190470>
194. *Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA* (2016) Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: A cross-sectional study. *Lancet Neurol* 15: 934–943. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30029-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30029-1)
195. *Qiu F, Huang Y, Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM* (2022) Age dependent contribution of entry via the CSF to the overall brain entry of small and large hydrophilic markers. *Fluids Barriers CNS* 19: 90. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00387-z>
196. *LeVine SM* (2016) Albumin and multiple sclerosis. *BMC Neurol* 16: 47. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0564-9>
197. *Candeloro R, Ferri C, Bellini T, Pugliatti M, Castellazzi M* (2024) Breaking Barriers: Unveiling Sex-Related Differences in Cerebrospinal Fluid Analysis—A Narrative Review. *Biology* 13: 420. <https://doi.org/10.3390/biology13060420>
198. *Toyama K, Spin JM, Mogi M, Tsao PS* (2019) Therapeutic perspective on vascular cognitive impairment. *Pharmacol Res* 146: 104266. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104266>
199. *Shen R, Ardianto C, Celia C, Sidharta VM, Sasmita PK, Satriotomo I, Turana Y* (2023) Brain-derived neurotrophic factor interplay with oxidative stress: Neuropathology approach in potential biomarker of Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 17: e20230012. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2023-0012>
200. *Zinellu A, Tommasi S, Sedda S, Mangoni AA* (2023) Circulating arginine metabolites in Alzheimer's disease and vascular dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 92: 102139. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102139>
201. *Goncharov NV, Popova PI, Kudryavtsev IV, Golovkin AS, Savitskaya IV, Avdonin PP, Korf EA, Voitenko NG, Belinskaia DA, Serebryakova MK, Matveeva NV, Gerlakh NO, Anikievich NE, Gubatenko MA, Dobrylko IA, Trulioff AS, Aquino AD, Jenkins RO, Avdonin PV* (2024) Immunological Profile and Markers of Endothelial Dysfunction in Elderly Patients with Cognitive Impairments. *Int J Mol Sci* 25: 1888. <https://doi.org/10.3390/ijms25031888>
202. *Asgari R, Vaisi-Raygani A, Aleagha MSE, Mohammadi P, Bakhtiari M, Arghiani N* (2023) CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes. *Biomed Pharmacother* 157: 113983. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113983>
203. *Nisa A, Kumar R, Ramasamy S, Kolloli A, Olejnik J, Jalloh S, Gummuluru S, Subbian S, Bushkin Y* (2024) Modulations of Homeostatic ACE2, CD147, GRP78 Pathways Correlate with Vascular and Endothelial Performance Markers during Pulmonary SARS-CoV-2 Infection. *Cells* 13: 432. <https://doi.org/10.3390/cells13050432>
204. *Cunnane SC, Swerdlow RH, Inzitari M, Olaso-Gonzalez G, Viña J* (2022) Multimodal strategy to rescue the brain in mild cognitive impairment: Ketogenic oral nutrition supplementation with B vitamins and aerobic exercise. *Eur J Clin Invest* 52: e13806. <https://doi.org/10.1111/eci.13806>
205. *Guzman-Martinez L, Calfio C, Farias GA, Vilches C, Prieto R, Maccioni RB* (2021) New Frontiers in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 82: S51–S63. <https://doi.org/10.3233/JAD-201059>

206. Voss MW, Sutterer M, Weng TB, Burzynska AZ, Fanning J, Salerno E, Gothe NP, Ehlers DK, McAuley E, Kramer AF (2019) Nutritional supplementation boosts aerobic exercise effects on functional brain systems. *J Appl Physiol* 126: 77–87.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00917.2017>
207. Königstein K, Dipla K, Zafeiridis A (2023) Training the Vessels: Molecular and Clinical Effects of Exercise on Vascular Health—A Narrative Review. *Cells* 12: 2544.
<https://doi.org/10.3390/cells12212544>
208. Benincasa G, Coscioni E, Napoli C (2022) Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention. *Biochem Pharmacol* 202: 115108.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115108>
209. Baldassarre MPA, Pipino C, Pandolfi A, Consoli A, Di Pietro N, Formoso G (2021) Old and New Biomarkers Associated with Endothelial Dysfunction in Chronic Hyperglycemia. *Oxid Med Cell Longev* 2021: 7887426.
<https://doi.org/10.1155/2021/7887426>

Endothelium, Aging and Vascular Diseases

**N. V. Goncharov^{a, b, *}, P. I. Popova^c, A. D. Nadeev^d, D. A. Belinskaia^b, E. A. Korfb[†]
and P. V. Avdonin^e**

^a*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology,
Leningradsky Region, Russia*

^b*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia*

^c*City Polyclinic No. 112, St. Petersburg, Russia*

^d*Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences Pushchino, Russia*

^e*Koltsov Institute of Development Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: ngoncharov@gmail.com*

Aging of the organism is inextricably linked with endothelial dysfunction and the development of vascular diseases. However, age *per se* is only one of the factors of vascular aging. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in the mechanisms of aging and death of endothelial cells (EC). Senescence of EC can be associated with endothelial reprogramming, when cells acquire an immunological phenotype or are transformed into myofibroblasts (endothelial-immune or endothelial-mesenchymal transition, respectively). Atherosclerosis is perhaps the most well-known vascular pathology that initiates other diseases. Atherosclerosis is one of the most well-known vascular diseases, which initiates other, more severe diseases. The mechanisms of atherosclerosis development are associated not only with an increased level of "bad" cholesterol, but also with the desialylation of lipoproteins and the simultaneous desialylation of EC. Many factors related to heredity, lifestyle, frequency and intensity of infectious diseases cause damage to the EC and early aging of blood vessels, which leads to secondary vascular diseases, accelerated aging of the body, cognitive impairment and the development of neurodegenerative diseases. The review highlights some of these processes, their chronological and functional relationships.

Keywords: blood vessels, endothelium, endothelial dysfunction, nitric oxide, aging, immunosenescence, atherosclerosis, neurodegenerative diseases