

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc562791>

Вклад 25-гидроксихолестерина в перекрёстное взаимодействие иммунной и нервной систем

Г.Ф. Закирьянова^{1,2}, А.Н. Ценцевичский¹, А.Р. Гиниатуллин^{1,2}, С.М.Ф. Нгомси³,
Е.А. Кузнецова¹, А.М. Петров^{1,2}

¹ Казанский институт биохимии и биофизики — обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Российская Федерация;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

³ Казанский федеральный университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

25-гидроксихолестерин (25ГХ) образуется из холестерина при участии фермента холестерин-25-гидроксилазы, экспрессия которой, как и уровень 25ГХ, значительно увеличивается в макрофагах, дендритных клетках и микроглии при воспалительной реакции. В свою очередь 25ГХ действует на многие иммунные клетки, модулируя течение воспалительной реакции и препятствуя проникновению вирусов в клетки. Накапливаются данные об участии 25ГХ в регуляции синаптической передачи как в центральной, так и периферической нервной системах. Учитывая повышенную продукцию 25ГХ не только при воспалении, но при ряде нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и боковом амиотрофическом склерозе), этот гидроксихолестерин может иметь значение в адаптации синаптической активности к воспалительным условиям, а также участвовать в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и формировании синаптических дисфункций. Мишенями 25ГХ в нервной системе являются глутаматные NMDA-рецепторы, печёночные X-рецепторы и эстрогеновые рецепторы. К тому же 25ГХ может напрямую влиять на свойства синаптических мембран, изменяя формирование мембранных микродоменов (липидных рафтов) — компартментов, где сосредоточены белки, важные в синаптической пластичности. Текущие данные указывают на то, что эффекты 25ГХ сильно зависят от концентрации и «контекста» (норма, патология, наличие воспалительной реакции), в котором исследуется его действие.

В данном мини-обзоре мы сфокусировались на ключевых аспектах действия 25ГХ как локального регулятора гомеостаза холестерина и как паракриной молекулы, реализующей влияние воспаления на процессы нейротрансмиссии в центральной и периферической нервной системе.

Ключевые слова: синаптическая передача; 25-гидроксихолестерин; скелетная мышца; везикула; липидные рафты; нейромедиатор.

Как цитировать:

Закирьянова Г.Ф., Ценцевичский А.Н., Гиниатуллин А.Р., Нгомси С.М.Ф., Кузнецова Е.А., Петров А.М. Вклад 25-гидроксихолестерина в перекрёстное взаимодействие иммунной и нервной систем // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 269–280. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc562791>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc562791>

Contribution of 25-hydroxycholesterol to the cross-interaction of the immune and nervous systems

Guzalia F. Zakyrganova^{1, 2}, Andrei N. Tsentsevitsky¹, Arthur R. Giniatullin^{1, 2},
Sonia M.F. Nghomsi³, Eva A. Kuznetsova¹, Alexey M. Petrov^{1, 2}

¹ Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Federal Research Center “Kazan Scientific Center of RAS”, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation;

² Kazan State Medial University, Kazan, Russian Federation;

³ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

25-hydroxycholesterol (25HC) is produced from cholesterol by cholesterol-25-hydroxylase, and its expression, similar to the 25HC level, increases significantly in macrophages, dendritic cells, and microglia during an inflammatory reaction. In turn, 25HC acts on many immune cells; therefore, it can modulate the course of the inflammatory reaction and prevent the penetration of viruses into cells. Data are accumulating about the involvement of 25HC in the regulation of synaptic transmission in both the central and peripheral nervous systems. 25HC production is increased not only during inflammation but in certain neurodegenerative diseases, such as Alzheimer’s disease and amyotrophic lateral sclerosis; thus, this hydroxycholesterol can be important in the adaptation of synaptic activity to inflammatory conditions, pathogenesis of neurodegenerative diseases, and formation of synaptic dysfunctions. The targets of 25HC in the nervous system are glutamate NMDA receptors, liver X-receptors, and estrogen receptors. 25HC can also directly influence the properties of synaptic membranes by changing the formation of membrane microdomains (lipid rafts) where proteins, which are important for synaptic plasticity, are clustered. Current data indicate that the effects of 25HC strongly depend on its concentration and “context” (norm, pathology, and presence of an inflammatory reaction) in which the effect of 25HC is being investigated. This minireview focused on the key aspects of the action of 25HC as both a local regulator of cholesterol homeostasis and a paracrine molecule that realizes the influence of inflammation on neurotransmission processes in the central and peripheral nervous systems.

Keywords: synaptic transmission; 25-hydroxycholesterol; skeletal muscle; vesicle; lipid rafts; neurotransmitter.

To cite this article:

Zakyrganova GF, Tsentsevitsky AN, Giniatullin AR, Nghomsi SMF, Kuznetsova EA, Petrov AM. Contribution of 25-hydroxycholesterol to the cross-interaction of the immune and nervous systems. *Genes & cells*. 2023;18(4):269–280. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc562791>

Received: 21.07.2023

Accepted: 19.08.2023

Published online: 01.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Холестерин в больших количествах обнаруживается в плазматических мембранах клеток (~20–30 мольных процентов [1]), где он поддерживает жёсткость, текучесть и проницаемость билипидного слоя. В комплексе с гликофинголипидами холестерин образует нанометровые динамичные липидные микродомены, которые служат скаффолдом для разнообразных белков. К тому же холестерин, обладая большим сродством ко многим трансмембранным белкам (ионным каналам, рецепторам), способен модулировать их активность, тем самым влияя на внутриклеточные процессы. Помимо своей роли в поддержании структуры и функционировании мембран, холестерин посредством ферментативных и окислительных реакций преобразуется в различные окистерины, которые обладают структурным и функциональным разнообразием. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что окистерины имеют белки-мишени как в центральной, так и в периферической нервной системе. В частности, транскрипционные факторы (X-рецепторы печени (LX-рецепторы), ретиноидные орфанные рецепторы, рецептор эстрогена α , глюкокортикоидный рецептор, SREBP — фактор транскрипции 1, связывающий регуляторный элемент стерола); рецепторы, связанные с G-белками (GPR183, GPR17, CXCR2, SMO, SLO1); ионные каналы (P2X7, NMDA-рецепторы); молекулы клеточной адгезии ($\alpha_5\beta_1$ -интегрин); окистерин-связывающие белки (ORP8) стимулируются или модулируются окистеринами [2–9].

Одним из главных ферментов головного мозга, превращающим холестерин в окисленную форму, является цитохром P450 46A1 (CYP46A1). Данный фермент катализирует образование 24-гидроксихолестерина (24ГХ) [10], который способен проходить через гематоэнцефалический барьер и поступать в кровоток с последующей доставкой в печень [11, 12]. Этот путь отвечает за удаление 75–85% и 40–50% избытка холестерина из мозга человека и мыши соответственно [13, 14].

Помимо 24ГХ в контроле уровня мозгового холестерина участвует 25-гидроксихолестерин (25ГХ). В отличие от 24ГХ, 25ГХ продуцируется в мозге в существенно меньших количествах, также он не является мозг-специфичным и производится на периферии. Его поступление из мозга на периферию и, наоборот, из периферии в мозг определяется концентрационным градиентом. 25ГХ образуется ферментом холестерин-25-гидроксилазой (CH25H). Ген *CH25H* является интерферон-индуцируемым, интерферон- γ и интерферон I типа способны быстро усиливать экспрессию CH25H STAT1-зависимым образом [15]. В целом экспрессия CH25H быстро увеличивается при воспалении в макрофагах, дендритных клетках и микроглии. Продуцируемый 25ГХ, активируя LX-рецепторы, может стимулировать образование интерферона- γ [16], который в свою очередь

увеличивает экспрессию CH25H. При воспалении в плазме крови концентрация 25ГХ может достигать 200 нг/мл [17], тогда как в нормальных условиях его содержание колеблется от 2 до 30 нг/мл [18].

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН КАК РЕГУЛЯТОР ГОМЕОСТАЗА ХОЛЕСТЕРИНА

25-гидроксихолестерин является мощным регулятором биосинтеза холестерина. Связываясь с LX-рецепторами, 25ГХ увеличивает экспрессию транспортеров холестерина (ABCA1 и ABCG1) [19], которые обеспечивают отток избыточного холестерина и фосфолипидов из клеток [20]. Дополнительный механизм действия 25ГХ в регуляции гомеостаза холестерина — это сдерживание его синтеза за счёт связывания 25ГХ с INSIG (индуцированный инсулином ген 1). INSIG является белком эндоплазматического ретикулаума, который, связываясь с 25ГХ, претерпевает конформационные изменения и далее взаимодействует со SCAP (белок активации-расщепления SREBP), в итоге образуя комплекс INSIG–SCAP–SREBP-2. В составе этого комплекса SREBP-2 удерживается в неактивной форме, что предотвращает образование активного транскрипционного фактора SREBP-2, усиливающего экспрессию генов биосинтеза холестерина [21, 22]. Кроме того, результатом взаимодействия INSIG и 25ГХ является убиквитинирование и деградация 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазы, катализирующей ключевую стадию синтеза холестерина [23]. Таким образом, чем больше в клетке холестерина, тем интенсивнее идёт его превращение в 25ГХ, который в свою очередь угнетает синтез холестерина и способствует его удалению из клетки, в итоге уровень холестерина в клетке нормализуется.

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Существует много данных, раскрывающих механизмы действия 25ГХ в иммунных клетках в условиях воспаления. Он может иметь разнонаправленный эффект в модуляции иммунного ответа, угнетая или увеличивая продукцию воспалительных цитокинов. Известно, что 25ГХ способен индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, например IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL5 (C-C motif chemokine ligand 5) и макрофагального колониестимулирующего фактора. В то же время 25ГХ подавляет воспаление посредством снижения активности инфламмасом [24, 25]. При активации Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) макрофагов происходит увеличение экспрессии CH25H и синтеза

25ГХ, что приводит к подавлению продукции IL-2, необходимого для пролиферации В-клеток [17]. Отмечено увеличение выживаемости макрофагов и снижение зависимого от Toll-рецепторов врожденного иммунного ответа при стимуляции 25ГХ LX-рецепторов макрофагов, в результате чего происходит снижение продукции IL-6, IL-1 β , MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин), MCP-3 и iNOS (индуцибельная NO-синтаза) [26]. Как упоминалось выше, интерферон стимулирует экспрессию CH25H. В свою очередь 25ГХ может усиливать продукцию интерферонов и ингибировать неконтролируемое воспаление. Будучи функциональным антагонистом транскрипционного SREBP, 25ГХ также угнетает образование IL-1 β и IL-1 активированными инфламмосомами [27]. Такая двоякая роль 25ГХ в иммунном ответе зависит от клеточного и иммунологического контекста и может объясняться необходимостью воспалительной реакции и одновременно защиты от избыточного воспаления, когда выработка противовоспалительных агентов приводит к восстановлению гомеостаза.

Интересно, что 25ГХ способен препятствовать проникновению вирусов в клетку (ВИЧ, вирус Эбола, вирус Зика, вирус бешенства, вирус простого герпеса, SARS-CoV-2 и т.п.) [28–30]. Этот эффект 25ГХ частично связан с его способностью, внедряясь в мембрану, изменять расположение холестерина и тем самым менять свойства мембраны и липидных микродоменов.

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН И ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Известно, что 25ГХ интенсивно синтезируется активированной микроглией и его продукция может увеличивать образование провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-1 α и фактора некроза опухоли α в ответ на активацию TLR4 липополисахаридом [31]. У мышей с нокаутом *CH25H* микроглия продуцирует гораздо меньше 25ГХ, в отличие от животных «дикого» типа [32].

25-гидроксихолестерин является слабым агонистом NMDA-рецепторов центральных синапсов, которые обеспечивают когнитивные функции. Сам по себе 25ГХ только немного усиливает ответы на активацию NMDA-рецепторов, однако блокирует мощный потенцирующий эффект ряда мощных позитивных аллостерических модуляторов NMDA-рецепторов, в частности 24ГХ [33]. Такой эффект 25ГХ снижает вероятность возникновения эксайтотоксичности в условиях гиперактивации NMDA-рецепторов. Инъекция липополисахарида нарушает формируемую при участии NMDA-рецепторов долговременную потенциацию в срезах гиппокампа мозга мыши [32]. Этого нарушения долговременной потенциации не наблюдается у мышей с нокаутом *CH25H*, что позволяет рассматривать 25ГХ как модулятор синаптической пластичности в условиях нейровоспаления.

25-гидроксихолестерин является лигандом для LX-рецепторов, которые могут формировать комплекс с эстрогеновыми рецепторами α [34]. 25ГХ также может напрямую активировать эстрогеновые рецепторы. В свою очередь активация эстрогеновых рецепторов α 17 β -эстрадиолом усиливает долговременную пластичность путём увеличения кластеризации AMPA-рецепторов в плазматической мембране [35]. Однако неизвестно, может ли 25ГХ действовать через эстрогеновые рецепторы в мозге.

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН И НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ПЕРЕДАЧА

Макрофаги играют ключевую роль в адаптивном и врожденном иммунитете и в большом количестве присутствуют в скелетной мышце, где они могут контактировать с двигательными нервами и даже с нервно-мышечными синапсами, способствуя процессам регенерации. Обнаружено, что 25ГХ усиленно вырабатывается макрофагами скелетных мышц в условиях воспаления, что может говорить о его функциональном значении во взаимодействии иммунной системы и скелетных мышц. Действительно, подобно двунаправленному концентрационно-зависимому эффекту 25ГХ в иммунной системе, такой же эффект наблюдается на нервно-мышечную передачу. Высокие концентрации (1–10 мкмоль) ускоряют, а низкие (0,01–0,10 мкмоль) замедляют данный процесс [36].

Как упоминалось выше, 25ГХ является прямым лигандом для LX-рецепторов. Последние относятся к ядерным рецепторам, однако была обнаружена их экспрессия в плазматической мембране эндотелиальных клеток, тромбоцитов [34, 37] и в синаптическом регионе аксонов мотонейронов [36]. Оказалось, что 25ГХ в высокой концентрации осуществляет свой потенцирующий эффект по LX-рецептор-зависимому пути. LX-рецепторы, находясь в прямой связи с эстрогеновыми рецепторами α , под действием 25ГХ приходят в активное состояние [36]. Такая же ситуация наблюдается при активации LX-рецепторов агонистом в эндотелиальных клетках [34, 37]. LX-рецептор и эстрогеновые рецепторы α располагаются в липидных рафтах, и было показано, что нарушение этих микродоменов снимает потенцирующий эффект 25ГХ [36].

Стоит отметить, что дефицит LX β -рецепторов приводит к денервации мотонейронов [38], а нокаут LX α - и LX β -рецепторов характеризуется сверхпродукцией свободных радикалов, липидным окислением в седативных нервах и в некоторых отделах головного мозга, и это сопровождается моторной дисфункцией [39]. Отмечена также способность 25ГХ (1 мкмоль) увеличивать выход ионов кальция из эндоплазматического ретикула через инозитолтрифосфатные рецепторы,

что может вносить дополнительный вклад в мобилизацию синаптических везикул к активной зоне (место экзоцитоза) [36]. Противоположная функция 25ГХ (1 мкмоль) была обнаружена W. Zhong и соавт. [40]: 25ГХ снижал активность антиапоптотического пути ORP4L/Gα_{q/11}/ФЛСβ3/ИТФ-рецептор/Ca²⁺ в макрофагах, что приводило к индукции апоптоза [40]. Известно, что кальций-зависимые протеинкиназы также участвуют в усилении мобилизации синаптических везикул в синапсах Хельда [41]. Получены аналогичные данные касательно нервно-мышечного синапса, где увеличение выхода кальция из внутриклеточных депо под действием 25ГХ (1 мкмоль) приводит к активации протеинкиназы С и последующему усилению выброса нейромедиатора из синаптических везикул при высокочастотной активности [36].

Возвращаясь к эстрогеновым рецепторам α, стоит отметить их колокализацию с α-субъединицей и βγ-димером G_i-белка, что определяет негеномный эффект эстрадиола в эндотелиальных клетках [42]. Интересно, что 25ГХ в высокой концентрации в нервно-мышечных синапсах влияет на активность эстрогеновых рецепторов α сходным образом, приводя к отсоединению βγ-димера от G_i-белка, и это потенцирует активность фосфолипазы С [36].

Альтернативным путём реализации эффекта 25ГХ в нервно-мышечном синапсе может быть АФК-зависимая сигнализация. Кальций, высвобождаемый из депо в ответ на 25ГХ, способен увеличивать продукцию АФК (активные формы кислорода), подключая различные механизмы [36, 43]. Под влиянием 25ГХ (1 мкмоль) увеличивались образование АФК в синаптическом регионе и концентрация пероксида водорода во внеклеточной среде. Интересно, что в данном случае АФК играют сигнальную роль, поскольку уровень перекисного окисления липидов под действием 25ГХ не менялся [33]. К тому же АФК наряду с кальцием способен усиливать доставку синаптических везикул в зоны экзоцитоза посредством активации протеинкиназы С [44–46].

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Повышенная экспрессия 25ГХ наблюдается в микроглиальных клетках у мышей с моделью болезни Альцгеймера. Интересно, что микроглия, секретирующая вариант E4 аполипопротеина Е (увеличивающий риск болезни Альцгеймера), продуцирует больше 25ГХ и более чувствительна к провоспалительному эффекту 25ГХ, чем микроглия, экспрессирующая apoE2 или apoE3 [31]. Однако увеличение продукции 25ГХ микроглией может иметь и протективный эффект, поскольку 25ГХ снижает кластеризацию рецептора интерферона-γ в липидных

рафтах, тем самым угнетая продукцию провоспалительных цитокинов микроглией в ответ на интерферон.

25-гидроксихолестерин является потенциальным маркером бокового амиотрофического склероза (БАС). БАС характеризуется прогрессирующей атрофией мышц, которая впоследствии приводит к летальному исходу. Концентрация 25ГХ в спинном мозге при данной патологии может достигать микромолярных концентраций в начальной стадии заболевания у мышей с моделью БАС SOD1^{G93A}, однако такого не наблюдалось у пациентов с БАС, хотя была выявлена сверхэкспрессия CN25H [47]. Высокие концентрации свыше 5–30 мкмоль могут снижать выживаемость и индуцировать апоптоз двигательных нейронов [47, 48]. Например, обнаружено, что 25ГХ способен активировать митохондриально-зависимый апоптоз посредством стимуляции киназы GSK-3β. Однако низкие концентрации (менее 1 мкмоль) имеют противоположные эффекты, увеличивая выживаемость нейронов [49].

Для БАС характерно выраженное нарушение липидного обмена на досимптомной стадии [50, 51], в том числе наблюдаются нарушения свойств мембран [52]. Дисрегуляция метаболизма липидов также наблюдается и при многих других нейродегенеративных заболеваниях: спинальной мышечной атрофии [53], спиноцеребеллярной атаксии [54], болезни Хантингтона [55], болезни Паркинсона [56] и болезни Альцгеймера [57, 58]. Последние исследования показывают повышенное содержание гликофинголипидов и дисбаланс между насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами при БАС [59, 60]. У модельных мышей с мутацией супероксиддисмутазы обнаружен повышенный уровень церамида в результате окислительного стресса. В свою очередь церамид является липидом, индуцирующим запрограммированную гибель клеток. Однако в низких концентрациях он имеет нейропротекторное действие и усиливает рост аксонов [61].

Нарушение липидного обмена, в том числе сфинголипидов и холестерина, напрямую влияет на состояние липидных рафтов, которые в свою очередь определяют функционирование различных белков и белковых комплексов. О важной роли липидных рафтов свидетельствуют многие исследования. Например, при БАС снижается уровень кавеолина-1, что приводит к нарушению целостности липидных рафтов, и это способствует прогрессированию заболевания [62]. К тому же недавнее геномное исследование у пациентов с БАС, проведённое S. Zhang и соавт. [63], выявило изменения в содержании 22 генов, участвующих в экспрессии белков, ассоциированных с липидными рафтами, среди которых ABCA1 (отвечает за отток холестерина), CERS5 (участвует в образовании проапоптотического церамида [64]), PLAA (активирует фосфолипазу А) и т.д.

Синаптическая гипервозбудимость при БАС может потенцировать выделение BDNF (нейротрофический

фактор мозга) и активацию TrkB-рецепторов с последующей индукцией эксайтотоксичности и гибели мотонейронов [65]. В свою очередь TrkB-рецепторы в комплексе с аденозиновыми рецепторами A2 локализованы в липидных рафтах [66]. И показано, что экстракция холестерина преимущественно из липидных рафтов приводит к снижению активности TrkB, тем самым уменьшая эксайтотоксичность и гибель мотонейронов при БАС [65].

Дополнительными доказательствами важной роли липидных рафтов в патогенезе БАС являются данные об изменении свойств мембран у мышей с моделью БАС на ранней стадии заболевания. Использование различных флуоресцентных меток показало нарушение целостности липидных рафтов, увеличение текучести мембраны и дестабилизацию упорядоченности липидного бислоя [52]. Одной из предположительных причин таких структурных изменений может быть увеличение уровня церамида в мышцах, что способно приводить к дестабилизации рафтов, например при двигательной нагрузке [67–69]. К тому же повышенный уровень церамида наблюдается и в мембране мышей с моделью БАС на ранней стадии заболевания [52].

Вероятно, дестабилизация липидных рафтов при БАС увеличивает уровень внеклеточного холина за счёт повышения некантовой секреции ацетилхолина [70]. К тому же удаление холестерина с использованием экстрагирующего агента метил- β -циклодекстрина имеет такой же эффект, а добавление экзогенного холестерина, напротив, снижает некантовую секрецию и уровень холина [52]. Стоит отметить: нерегулируемое увеличение ацетилхолина при БАС способствует двигательной дисфункции и проявлению признаков возрастных морфологических изменений в нервно-мышечном соединении: например, нарушение кластеризации никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в постсинаптической мембране [52, 71], что может объяснять увеличение амплитуды и уменьшение времени нарастания миниатюрных потенциалов концевой пластинки у мышей с БАС [72].

Дестабилизация липидных рафтов способна увеличивать окислительный стресс: например, при удалении холестерина наблюдаются повышенная продукция АФК и увеличение перекисного окисления липидов в нервно-мышечном соединении [73]. В гомогенатах мышц мышей с моделью БАС обнаружены повышенный уровень гидроперекисей и увеличение перекисного окисления липидов [52]. Интересно, что электрофильные альдегидные продукты, образующиеся в результате перекисного окисления липидов, способствуют агрегации белка SOD1, мутация которого может приводить к патологии БАС [74].

Как упоминалось выше, 25ГХ повышается при БАС и способен усиливать выживаемость мотонейронов. Помимо вышеперечисленного, он может индуцировать стабилизацию липидных рафтов в нервно-мышечных синапсах у мышей с моделью БАС на ранней стадии

заболевания за счёт снижения текучести мембраны и увеличения её упорядоченности. Более того, 25ГХ препятствует накоплению церамида в нервно-мышечном синапсе. Интересно, что у мышей с моделью БАС синаптические мембраны имеют существенно более высокую способность связывать 25ГХ, чем мембраны мышей «дикого» типа [52]. Возможно, при БАС увеличивается число сайтов связывания для 25ГХ, в том числе оксистерин-связывающих белков, что может объяснять высокую чувствительность синаптических мембран мышей с БАС к 25ГХ. Существует ряд данных, показывающих участие оксистерин-связывающих белков в патогенезе БАС. Например, количество везикула-ассоциированного белка В (VAPB) — важного модулятора оксистерин-связывающих белков — снижено в спинном мозге у мышей и пациентов с БАС на ранней стадии заболевания [75]. К тому же 25ГХ может регулировать транспорт церамида и распределение холестерина в мембране опосредованно через оксистерин-связывающие белки [76].

Отмечена также способность 25ГХ подавлять такие синаптические изменения в нервно-мышечном синапсе при БАС, как увеличение перекисного окисления липидов и содержания внеклеточного холина, а также нарушение кластеризации никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [52].

Судя по положительному влиянию 25ГХ на свойства мембран, можно предположить, что увеличение его концентрации при БАС может иметь компенсаторный эффект. Действительно, гиперхолестеринемия при БАС имеет протекторный эффект, в то же время препараты, блокирующие синтез холестерина, усугубляют эту патологию [61, 77–80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Класс производных холестерина разнообразен, и многие из них обладают высокой биологической активностью. В данном обзоре особое внимание уделяется 25-гидроксихолестерину, который участвует в регуляции клеточного гомеостаза холестерина и функционировании иммунной и нервной систем. Интересно, что 25-гидроксихолестерин имеет концентрационно-зависимый эффект как в иммунной, так и в центральной нервной системе. Низкие и умеренные его концентрации способствуют выработке противовоспалительных клеток и улучшению синаптической пластичности. Более высокие концентрации 25-гидроксихолестерина могут индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов и тормозить синаптическую активность, приводя к элиминации синапсов.

25-гидроксихолестерин вырабатывается макрофагами, в том числе резидентными макрофагами скелетной мышцы. Его уровень увеличивается при боковом амиотрофическом склерозе, для которого характерны гибель мотонейронов и атрофия мышц. Основываясь на этих

данных, можно отметить связь между 25-гидроксихолестерином и нервно-мышечной передачей. Действительно, 25-гидроксихолестерин в микромолярных концентрациях усиливает рекрутирование синаптических везикул при высокочастотной активности двигательного нерва. В этом его эффекте участвуют ассоциированные с мембраной X-рецепторы печени и эстрогеновые рецепторы α . Эти два рецептора, образуя комплекс в липидных рафтах, обеспечивают активацию сигнального пути G_i -белок/ $\beta\gamma$ -димер G-белка/фосфолипаза C/ Ca^{2+} /протеинкиназа C. К тому же Ca^{2+} -зависимое увеличение продукции активных форм кислорода под действием 25-гидроксихолестерина вносит дополнительный вклад в усиление нервно-мышечной передачи.

Некоторые исследования показывают, что высокие концентрации 25-гидроксихолестерина могут иметь негативный эффект на течение бокового амиотрофического склероза, однако выявлено и положительное его влияние на свойства мембран на ранней стадии заболевания. В частности, 25-гидроксихолестерин способен восстанавливать такие синаптические аномалии, как увеличение текучести мембраны, накопление церамида, снижение упорядоченности мембраны. К тому же при боковом амиотрофическом склерозе 25-гидроксихолестерин снижает повышенный уровень внеклеточного холина, который может способствовать фрагментации нервно-мышечных синапсов.

Вышеперечисленное подтверждает функциональную роль 25-гидроксихолестерина в различных системах организма и позволяет в перспективе рассматривать холестерин-25-гидроксилазу в качестве мишени для терапевтических воздействий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-75-10022).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lipowsky R., Sackmsnn E., editors. Structure and dynamics of membranes. 1st ed. Elsevier, 1995. 1052 p.
2. Ma L., Nelson E.R. Oxysterols and nuclear receptors // *Mol Cell Endocrinol*. 2019. Vol. 484. P. 42–51. doi: 10.1016/j.mce.2019.01.016
3. Olivier E., Dutot M., Regazzetti A., et al. P2X7-pannexin-1 and amyloid β -induced oxysterol input in human retinal cell: Role in age-related macular degeneration? // *Biochimie*. 2016. Vol. 127. P. 70–78. doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.014
4. Bezine M., Namsi A., Sghaier R., et al. The effect of oxysterols on nerve impulses // *Biochimie*. 2018. Vol. 153. P. 46–51. doi: 10.1016/j.biochi.2018.04.013

Вклад авторов. Г.Ф. Закирьянова — проведение экспериментов с использованием оптического и электрофизиологического методов и анализ данных, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.Н. Ценцевицкий — проведение электрофизиологических экспериментов и анализ данных; Е.А. Кузнецова — проведение экспериментов с использованием флуоресцентных меток и анализ данных; С.М.Ф. Нгомси — редактирование статьи; А.Р. Гиниатуллин — проведение электрофизиологических экспериментов и анализ данных; А.М. Петров — разработка планов экспериментов и руководство исследованиями, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Research Foundation Flanders (grant N 23-75-10022).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. G.F. Zakyryanova — conducting experiments using optical and electrophysiological methods and data analysis, collecting and analyzing of literary sources, writing text and editing the article; A.N. Tsentsevitsky — conducting electrophysiological experiments and data analysis; E.A. Kuznetsova — conducting experiments using fluorescent labels and data analysis; S.M.F. Nghomsi — editing the article; A.R. Giniatullin — conducting electrophysiological experiments and data analysis; A.M. Petrov — designed of experimental plans and research management, collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

5. Gargiulo S., Gamba P., Testa G., et al. Molecular signaling involved in oxysterol-induced β_1 -integrin over-expression in human macrophages // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13, N 11. P. 14278–14293. doi: 10.3390/ijms131114278
6. Yan D., Mäyränpää M.I., Wong J., et al. OSBP-related protein 8 (ORP8) suppresses ABCA1 expression and cholesterol efflux from macrophages // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, N 1. P. 332–340. doi: 10.1074/jbc.M705313200
7. Kasimov M.R., Fatkhrahmanova M.R., Mukhutdinova K.A., Petrov A.M. 24S-hydroxycholesterol enhances synaptic vesicle cycling in the mouse neuromuscular junction: Implication of glutamate NMDA

- receptors and nitric oxide // *Neuropharmacology*. 2017. Vol. 117. P. 61–73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.030
8. Mukhutdinova K.A., Kasimov M.R., Giniatullin A.R., et al. 24S-hydroxycholesterol suppresses neuromuscular transmission in SOD1(G93A) mice: a possible role of NO and lipid rafts // *Mol Cell Neurosci*. 2018. Vol. 88. P. 308–318. doi: 10.1016/j.mcn.2018.03.006
9. Mukhutdinova K.A., Kasimov M.R., Zakyranova G.F., et al. Oxysterol modulates neurotransmission via liver-X receptor/NO synthase-dependent pathway at the mouse neuromuscular junctions // *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 150. P. 70–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.018
10. Petrov A.M., Pikuleva I.A. Cholesterol 24-hydroxylation by CYP46A1: benefits of modulation for brain diseases // *Neurotherapeutics*. 2019. Vol. 16, N 3. P. 635–648. doi: 10.1007/s13311-019-00731-6
11. Lütjohann D., Breuer O., Ahlborg G., et al. Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996. Vol. 93, N 18. P. 9799–9804. doi: 10.1073/pnas.93.18.9799
12. Meaney S., Bodin K., Diczfalusy U., Björkhem I. On the rate of translocation in vitro and kinetics in vivo of the major oxysterols in human circulation: critical importance of the position of the oxygen function // *J Lipid Res*. 2002. Vol. 43, N 12. P. 2130–2135. doi: 10.1194/jlr.M200293-JLR200
13. Lund E.G., Xie C., Kotti T., et al. Knockout of the cholesterol 24-hydroxylase gene in mice reveals a brain-specific mechanism of cholesterol turnover // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, N 25. P. 22980–22988. doi: 10.1074/jbc.M303415200
14. Björkhem I., Lütjohann D., Diczfalusy U., et al. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation // *J Lipid Res*. 1998. Vol. 39, N 8. P. 1594–1600.
15. Blanc M., Hsieh W.Y., Robertson K.A., et al. The transcription factor STAT-1 couples macrophage synthesis of 25-hydroxycholesterol to the interferon antiviral response // *Immunity*. 2013. Vol. 38, N 1. P. 106–118. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.004
16. Liu Y., Wei Z., Ma X., et al. 25-Hydroxycholesterol activates the expression of cholesterol 25-hydroxylase in an LXR-dependent mechanism // *J Lipid Res*. 2018. Vol. 59, N 3. P. 439–451. doi: 10.1194/jlr.M080440
17. Bauman D.R., Bitmansour A.D., McDonald J.G., et al. 25-hydroxycholesterol secreted by macrophages in response to Toll-like receptor activation suppresses immunoglobulin A production // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. Vol. 106, N 39. P. 16764–16769. doi: 10.1073/pnas.0909142106
18. Karuna R., Christen I., Sailer A.W., et al. Detection of dihydroxycholesterols in human plasma using HPLC-ESI-MS/MS // *Steroids*. 2015. Vol. 99(Pt B). P. 131–138. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.002
19. Lehmann J.M., Kliewer S.A., Moore L.B., et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway // *J Biol Chem*. 1997. Vol. 272, N 6. P. 3137–3140. doi: 10.1074/jbc.272.6.3137
20. Zhu R., Ou Z., Ruan X., Gong J. Role of liver X receptors in cholesterol efflux and inflammatory signaling (review) // *Mol Med Rep*. 2012. Vol. 5, N 4. P. 895–900. doi: 10.3892/mmr.2012.758
21. Ouyang S., Mo Z., Sun S., et al. Emerging role of Insig-1 in lipid metabolism and lipid disorders // *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 508. P. 206–212. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.042
22. Radhakrishnan A., Ikeda Y., Kwon H.J., et al. Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: oxysterols block transport by binding to INSIG // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007. Vol. 104, N 16. P. 6511–6518. doi: 10.1073/pnas.0700899104
23. Sever N., Yang T., Brown M.S., et al. Accelerated degradation of HMG CoA reductase mediated by binding of INSIG-1 to its sterol-sensing domain // *Mol Cell*. 2003. Vol. 11, N 1. P. 25–33. doi: 10.1016/S1097-2765(02)00822-5
24. Morens D.M., Fauci A.S. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century // *J Infect Dis*. 2007. Vol. 195, N 7. P. 1018–1028. doi: 10.1086/511989
25. Kobasa D., Jones S.M., Shinya K., et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus // *Nature*. 2007. Vol. 445, N 7125. P. 319–323. doi: 10.1038/nature05495
26. Joseph S.B., Bradley M.N., Castrillo A., et al. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response // *Cell*. 2004. Vol. 119, N 2. P. 299–309. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.032
27. Reboldi A., Dang E.V., McDonald J.G., et al. Inflammation. 25-hydroxycholesterol suppresses interleukin-1-driven inflammation downstream of type I interferon // *Science*. 2014. Vol. 345, N 6197. P. 679–684. doi: 10.1126/science.1254790
28. Liu S.Y., Aliyari R., Chikere K., et al. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol // *Immunity*. 2013. Vol. 38, N 1. P. 92–105. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.005
29. Liu Y., Wei Z., Zhang Y., et al. Activation of liver X receptor plays a central role in antiviral actions of 25-hydroxycholesterol // *J Lipid Res*. 2018. Vol. 59, N 12. P. 2287–2296. doi: 10.1194/jlr.M084558
30. Yuan Y., Wang Z., Tian B., et al. Cholesterol 25-hydroxylase suppresses rabies virus infection by inhibiting viral entry // *Arch Virol*. 2019. Vol. 164, N 12. P. 2963–2974. doi: 10.1007/s00705-019-04415-6
31. Wong M.Y., Lewis M., Doherty J.J., et al. 25-hydroxycholesterol amplifies microglial IL-1 β production in an apoE isoform-dependent manner // *J Neuroinflammation*. 2020. Vol. 17, N 1. P. 192. doi: 10.1186/s12974-020-01869-3
32. Izumi Y., Cashikar A.G., K., et al. A proinflammatory stimulus disrupts hippocampal plasticity and learning via microglial activation and 25-hydroxycholesterol // *J Neurosci*. 2021. Vol. 41, N 49. P. 10054–10064. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1502-21.2021
33. Linsenbardt A.J., Taylor A., Emnett C.M., et al. Different oxysterols have opposing actions at N-methyl-D-aspartate receptors // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 85. P. 232–242. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.027
34. Ishikawa T., Yuhanna I.S., Umetani J., et al. LXR β /estrogen receptor- α signaling in lipid rafts preserves endothelial integrity // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 8. P. 3488–3497. doi: 10.1172/JCI66533
35. Clements L., Harvey J. Activation of oestrogen receptor α induces a novel form of LTP at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses // *Br J Pharmacol*. 2020. Vol. 177, N 3. P. 642–655. doi: 10.1111/bph.14880
36. Zakyranova G.F., Tsentsevitsky A.N., Kuznetsova E.A., Petrov A.M. Immune-related oxysterol modulates neuromuscular transmission via non-genomic liver X receptor-dependent mechanism // *Free Radic Biol Med*. 2021. Vol. 174. P. 121–134. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.013
37. Unsworth A.J., Flora G.D., Gibbins J.M. Non-genomic effects of nuclear receptors: insights from the anucleate platelet // *Cardiovasc Res*. 2018. Vol. 114, N 5. P. 645–655. doi: 10.1093/cvr/cvy044
38. Bigini P., Steffensen K.R., Ferrario A., et al. Neuropathologic and biochemical changes during disease progression in liver X receptor beta-/- mice, a model of adult neuron disease // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010. Vol. 69, N 6. P. 593–605. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181df20e1
39. Hichor M., Sundaram V.K., Eid S.A., et al. Liver X receptor exerts a protective effect against the oxidative stress in the peripheral nerve // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 2524. doi: 10.1038/s41598-018-20980-3
40. Zhong W., Pan G., Wang L., et al. ORP4L facilitates macrophage survival via G-protein-coupled signaling: ORP4L-/- mice display a re-

- duction of atherosclerosis // *Circ Res*. 2016. Vol. 119, N 12. P. 1296–1312. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309603
41. Jin Y.H., Wu X.S., Shi B., et al. Protein kinase c and calmodulin serve as calcium sensors for calcium-stimulated endocytosis at synapses // *J Neurosci*. 2019. Vol. 39, N 48. P. 9478–9490. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0182-19.2019
42. Kumar P., Wu Q., Chambliss K.L., et al. Direct interactions with G α i and G β γ mediate nongenomic signaling by estrogen receptor α // *Mol Endocrinol*. 2007. Vol. 21, N 6. P. 1370–1380. doi: 10.1210/me.2006-0360
43. Görlach A., Bertram K., Hudecova S., Krizanova O. Calcium and ROS: a mutual interplay // *Redox Biol*. 2015. Vol. 6. P. 260–271. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.010
44. Giniatullin A.R., Giniatullin R.A. Dual action of hydrogen peroxide on synaptic transmission at the frog neuromuscular junction // *J Physiol*. 2003. Vol. 552(Pt 1). P. 283–293. doi: 10.1113/jphysiol.2003.050690
45. Cosentino-Gomes D., Rocco-Machado N., Meyer-Fernandes J.R. Cell signaling through protein kinase C oxidation and activation // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13, N 9. P. 10697–10721. doi: 10.3390/ijms130910697
46. Ursan R., Odnoshivkina U.G., Petrov A.M. Membrane cholesterol oxidation downregulates atrial β -adrenergic responses in ROS-dependent manner // *Cell Signal*. 2020. Vol. 67. P. 109503. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109503
47. Dodge J.C., Yu J., Sardi S.P., Shihabuddin L.S. Sterol auto-oxidation adversely affects human motor neuron viability and is a neuropathological feature of amyotrophic lateral sclerosis // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 803. doi: 10.1038/s41598-020-80378-y
48. Kim S.M., Noh M.Y., Kim H., et al. 25-hydroxycholesterol is involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 7. P. 11855–11867. doi: 10.18632/oncotarget.14416
49. Choi Y.K., Kim Y.S., Choi I.Y., et al. 25-hydroxycholesterol induces mitochondria-dependent apoptosis via activation of glycogen synthase kinase-3 β in PC12 cells // *Free Radic Res*. 2008. Vol. 42, N 6. P. 544–553. doi: 10.1080/10715760802146062
50. Kim S.M., Kim H., Kim J.E., et al. Amyotrophic lateral sclerosis is associated with hypolipidemia at the presymptomatic stage in mice // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 3. P. e17985. doi: 10.1371/journal.pone.0017985
51. Chen X., Yazdani S., Piehl F., et al. Polygenic link between blood lipids and amyotrophic lateral sclerosis // *Neurobiol Aging*. 2018. Vol. 67. P. 202. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.022
52. Zakyryanova G.F., Giniatullin A.R., Mukhutdinova K.A., et al. Early differences in membrane properties at the neuromuscular junctions of ALS model mice: effects of 25-hydroxycholesterol // *Life Sci*. 2021. Vol. 273. P. 119300. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119300
53. Deguise M.O., Baranello G., Mastella C., et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy // *Ann Clin Transl Neurol*. 2019. Vol. 6, N 8. P. 1519–1532. doi: 10.1002/acn3.50855
54. Darios F., Mochel F., Stevanin G. Lipids in the physiopathology of hereditary spastic paraplegias // *Front Neurosci*. 2020. Vol. 14. P. 74. doi: 10.3389/fnins.2020.00074
55. González-Guevara E., Cárdenas G., Pérez-Severiano F., Martínez-Lazcano J.C. Dysregulated brain cholesterol metabolism is linked to neuroinflammation in huntington's disease // *Mov Disord*. 2020. Vol. 35, N 7. P. 1113–1127. doi: 10.1002/mds.28089
56. Fanning S., Selkoe D., Dettmer U. Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? // *NPJ Parkinsons Dis*. 2020. Vol. 6. P. 3. doi: 10.1038/s41531-019-0103-7
57. Luchsinger J.A., Cheng D., Tang M.X., et al. Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012. Vol. 26, N 2. P. 101–105. doi: 10.1097/WAD.0b013e318222f0d4
58. Tolppanen A.M., Ngandu T., Kåreholt I., et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort // *J Alzheimers Dis*. 2014. Vol. 38, N 1. P. 201–209. doi: 10.3233/JAD-130698
59. Han X. Lipid alterations in the earliest clinically recognizable stage of Alzheimer's disease: implication of the role of lipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Curr Alzheimer Res*. 2005. Vol. 2, N 1. P. 65–77. doi: 10.2174/1567205052772786
60. Schengrund C.L. Lipid rafts: keys to neurodegeneration // *Brain Res Bull*. 2010. Vol. 82, N 1-2. P. 7–17. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.02.013
61. Cutler R.G., Pedersen W.A., Camandola S., et al. Evidence that accumulation of ceramides and cholesterol esters mediates oxidative stress-induced death of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis // *Ann Neurol*. 2002. Vol. 52, N 4. P. 448–457. doi: 10.1002/ana.10312
62. Cooper-Knock J., Zhang S., Kenna K.P., et al. Rare variant burden analysis within enhancers identifies CAV1 as an ALS risk gene // *Cell Rep*. 2020. Vol. 33, N 9. P. 108456. Corrected and republished from: *Cell Rep*. 2021. Vol. 34, N 5. P. 108730. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108456
63. Zhang S., Cooper-Knock J., Weimer A.K., et al. Genome-wide identification of the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis // *Neuron*. 2022. Vol. 110, N 6. P. 992–1008. doi: 10.1016/j.neuron.2021.12.019
64. Levy M., Futerman A.H. Mammalian ceramide synthases // *IUBMB Life*. 2010. Vol. 62, N 5. P. 347–356. doi: 10.1002/iub.319
65. Pradhan J., Noakes P.G., Bellingham M.C. The role of altered BDNF/TrkB signaling in amyotrophic lateral sclerosis // *Front Cell Neurosci*. 2019. Vol. 13. P. 368. doi: 10.3389/fncel.2019.00368
66. Mojsilovic-Petrovic J., Jeong G.B., Crocker A., et al. Protecting motor neurons from toxic insult by antagonism of adenosine A2a and Trk receptors // *J Neurosci*. 2006. Vol. 26, N 36. P. 9250–9263. Corrected and republished from: *J Neurosci*. 2006. Vol. 26, N 40. P. 10079. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1856-06.2006
67. Petrov A.M., Kravtsova V.V., Matchkov V.V., et al. Membrane lipid rafts are disturbed in the response of rat skeletal muscle to short-term disuse // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017. Vol. 312, N 5. P. C627–C637. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2016
68. Petrov A.M., Shalagina M.N., Protopopov V.A., et al. Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to short-term disuse // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 19. P. 4860. doi: 10.3390/ijms20194860
69. Bryndina I.G., Shalagina M.N., Sekunov A.V., et al. Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse // *Neurosci Lett*. 2018. Vol. 664. P. 1–6. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.009
70. Petrov A.M., Naumenko N.V., Uzinskaya K.V., et al. Increased non-quantal release of acetylcholine after inhibition of endocytosis by methyl- β -cyclodextrin: the role of vesicular acetylcholine transporter // *Neuroscience*. 2011. Vol. 186. P. 1–12. Corrected and republished from: *Neuroscience*. 2011. Vol. 192. P. 806. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.051
71. Sugita S., Fleming L.L., Wood C., et al. VAcHT overexpression increases acetylcholine at the synaptic cleft and accelerates aging of neuromuscular junctions // *Skelet Muscle*. 2016. Vol. 6. P. 31. doi: 10.1186/s13395-016-0105-7
72. Rocha M.C., Pousinha P.A., Correia A.M., et al. Early changes of neuromuscular transmission in the SOD1(G93A) mice model of ALS start long before motor symptoms onset // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 9. P. e73846. doi: 10.1371/journal.pone.0073846
73. Petrov A.M., Yakovleva A.A., Zefirov A.L. Role of membrane cholesterol in spontaneous exocytosis at frog neuromuscular synapses: reactive oxygen species-calcium interplay // *J Physiol*. 2014. Vol. 592, N 22. P. 4995–5009. doi: 10.1113/jphysiol.2014.279695

74. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic Biol Med.* 1991. Vol. 11, N 1. P. 81–128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6

75. Teuling E., Ahmed S., Haasdijk E., et al. Motor neuron disease-associated mutant vesicle-associated membrane protein-associated protein (VAP) B recruits wild-type VAPs into endoplasmic reticulum-derived tubular aggregates // *J Neurosci.* 2007. Vol. 27, N 36. P. 9801–9815. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2661-07.2007

76. Perry R.J., Ridgway N.D. Oxysterol-binding protein and vesicle-associated membrane protein-associated protein are required for sterol-dependent activation of the ceramide transport protein // *Mol Biol Cell.* 2006. Vol. 17, N 6. P. 2604–2616. doi: 10.1091/mbc.e06-01-0060

77. Dupuis L., Corcia P., Fergani A., et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis // *Neurology.* 2008. Vol. 70, N 13. P. 1004–1009. doi: 10.1212/01.wnl.0000285080.70324.27

78. Zheng Z., Sheng L., Shang H. Statins and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013. Vol. 14, N 4. P. 241–245. doi: 10.3109/21678421.2012.732078

79. Krivoi I.I., Petrov A.M. Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 5. P. 1046. doi: 10.3390/ijms20051046

80. Ingre C., Chen L., Zhan Y., et al. Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis // *Neurology.* 2020. Vol. 94, N 17. P. e1835–e1844. doi: 10.1212/WNL.0000000000009322

REFERENCES

- Lipowsky R, Sackmsnn E, editors. *Structure and dynamics of membranes.* 1st ed. Elsevier; 1995. 1052 p.
- Ma L, Nelson ER. Oxysterols and nuclear receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;484:42–51. doi: 10.1016/j.mce.2019.01.016
- Olivier E, Dutot M, Regazzetti A, et al. P2X7-pannexin-1 and amyloid β -induced oxysterol input in human retinal cell: role in age-related macular degeneration? *Biochimie.* 2016;127:70–78. doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.014
- Bezine M, Namsi A, Sghaier R, et al. The effect of oxysterols on nerve impulses. *Biochimie.* 2018;153:46–51. doi: 10.1016/j.biochi.2018.04.013
- Gargiulo S, Gamba P, Testa G, et al. Molecular signaling involved in oxysterol-induced β_1 -integrin over-expression in human macrophages. *Int J Mol Sci.* 2012;13(11):14278–14293. doi: 10.3390/ijms131114278
- Yan D, Mäyränpää M, Wong J, et al. OSBP-related protein 8 (ORP8) suppresses ABCA1 expression and cholesterol efflux from macrophages. *J Biol Chem.* 2008;283(1):332–340. doi: 10.1074/jbc.M705313200
- Kasimov MR, Fatkhrahmanova MR, Mukhutdinova KA, Petrov AM. 24S-hydroxycholesterol enhances synaptic vesicle cycling in the mouse neuromuscular junction: implication of glutamate NMDA receptors and nitric oxide. *Neuropharmacology.* 2017;117:61–73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.030
- Mukhutdinova KA, Kasimov MR, Giniatullin AR, et al. 24S-hydroxycholesterol suppresses neuromuscular transmission in SOD1(G93A) mice: a possible role of NO and lipid rafts. *Mol Cell Neurosci.* 2018;88:308–318. doi: 10.1016/j.mcn.2018.03.006
- Mukhutdinova KA, Kasimov MR, Zakyrganova GF, et al. Oxysterol modulates neurotransmission via liver-X receptor/NO synthase-dependent pathway at the mouse neuromuscular junctions. *Neuropharmacology.* 2019;150:70–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.018
- Petrov AM, Pikuleva IA. Cholesterol 24-hydroxylation by CYP46A1: benefits of modulation for brain diseases. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):635–648. doi: 10.1007/s13311-019-00731-6
- Lütjohann D, Breuer O, Ahlborg G, et al. Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(18):9799–9804. doi: 10.1073/pnas.93.18.9799
- Meaney S, Bodin K, Diczfalusy U, Björkhem I. On the rate of translocation in vitro and kinetics in vivo of the major oxysterols in human circulation: critical importance of the position of the oxygen function. *J Lipid Res.* 2002;43(12):2130–2135. doi: 10.1194/jlr.M200293-jlr200
- Lund EG, Xie C, Kotti T, et al. Knockout of the cholesterol 24-hydroxylase gene in mice reveals a brain-specific mechanism of cholesterol turnover. *J Biol Chem.* 2003;278(25):22980–22988. doi: 10.1074/jbc.M303415200
- Björkhem I, Lütjohann D, Diczfalusy U, et al. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. *J Lipid Res.* 1998;39(8):1594–1600.
- Blanc M, Hsieh WY, Robertson KA, et al. The transcription factor STAT-1 couples macrophage synthesis of 25-hydroxycholesterol to the interferon antiviral response. *Immunity.* 2013;38(1):106–118. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.004
- Liu Y, Wei Z, Ma X, et al. 25-hydroxycholesterol activates the expression of cholesterol 25-hydroxylase in an LXR-dependent mechanism. *J Lipid Res.* 2018;59(3):439–451. doi: 10.1194/jlr.M080440
- Bauman DR, Bitmansour AD, McDonald JG, et al. 25-hydroxycholesterol secreted by macrophages in response to Toll-like receptor activation suppresses immunoglobulin A production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(39):16764–16769. doi: 10.1073/pnas.0909142106
- Karuna R, Christen I, Sailer AW, et al. Detection of dihydroxycholesterols in human plasma using HPLC-ESI-MS/MS. *Steroids.* 2015;99(Pt B):131–138. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.002
- Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB, et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem.* 1997;272(6):3137–3140. doi: 10.1074/jbc.272.6.3137
- Zhu R, Ou Z, Ruan X, Gong J. Role of liver X receptors in cholesterol efflux and inflammatory signaling (review). *Mol Med Rep.* 2012;5(4):895–900. doi: 10.3892/mmr.2012.758
- Ouyang S, Mo Z, Sun S, et al. Emerging role of Insig-1 in lipid metabolism and lipid disorders. *Clin Chim Acta.* 2020;508:206–212. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.042
- Radhakrishnan A, Ikeda Y, Kwon HJ, et al. Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: oxysterols block transport by binding to INSIG. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(16):6511–6518. doi: 10.1073/pnas.0700899104
- Sever N, Yang T, Brown MS, et al. Accelerated degradation of HMG CoA reductase mediated by binding of INSIG-1 to its sterol-sensing domain. *Mol Cell.* 2003;11(1):25–33. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00822-5
- Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis.* 2007;195(7):1018–1028. doi: 10.1086/511989
- Kobasa D, Jones SM, Shinya K, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007;445(7125):319–323. doi: 10.1038/nature05495
- Joseph SB, Bradley MN, Castrillo A, et al. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. *Cell.* 2004;119(2):299–309. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.032
- Reboldi A, Dang EV, McDonald JG, et al. Inflammation. 25-hydroxycholesterol suppresses interleukin-1-driven inflammation downstream of type I interferon. *Science.* 2014;345(6197):679–684. doi: 10.1126/science.1254790

28. Liu SY, Aliyari R, Chikere K, et al. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol. *Immunity*. 2013;38(1):92–105. doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.005
29. Liu Y, Wei Z, Zhang Y, et al. Activation of liver X receptor plays a central role in antiviral actions of 25-hydroxycholesterol. *J Lipid Res*. 2018;59(12):2287–2296. doi: 10.1194/jlr.M084558
30. Yuan Y, Wang Z, Tian B, et al. Cholesterol 25-hydroxylase suppresses rabies virus infection by inhibiting viral entry. *Arch Virol*. 2019;164(12):2963–2974. doi: 10.1007/s00705-019-04415-6
31. Wong MY, Lewis M, Doherty JJ, et al. 25-hydroxycholesterol amplifies microglial IL-1 β production in an apoE isoform-dependent manner. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):192. doi: 10.1186/s12974-020-01869-3
32. Izumi Y, Cashikar AG, Krishnan K, et al. A proinflammatory stimulus disrupts hippocampal plasticity and learning via microglial activation and 25-hydroxycholesterol. *J Neurosci*. 2021;41(49):10054–10064. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1502-21.2021
33. Linsenbardt AJ, Taylor A, Emmett CM, et al. Different oxysterols have opposing actions at N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuropharmacology*. 2014;85:232–242. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.027
34. Ishikawa T, Yuhanna IS, Umetani J, et al. LXR β /estrogen receptor- α signaling in lipid rafts preserves endothelial integrity. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3488–3497. doi: 10.1172/JCI66533
35. Clements L, Harvey J. Activation of oestrogen receptor α induces a novel form of LTP at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):642–655. doi: 10.1111/bph.14880
36. Zakyranova GF, Tsentsevitsky AN, Kuznetsova EA, Petrov AM. Immune-related oxysterol modulates neuromuscular transmission via non-genomic liver X receptor-dependent mechanism. *Free Radic Biol Med*. 2021;174:121–134. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.013
37. Unsworth AJ, Flora GD, Gibbins JM. Non-genomic effects of nuclear receptors: insights from the anucleate platelet. *Cardiovasc Res*. 2018;114(5):645–655. doi: 10.1093/cvr/cvy044
38. Bigini P, Steffensen KR, Ferrario A, et al. Neuropathologic and biochemical changes during disease progression in liver X receptor beta-/- mice, a model of adult neuron disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(6):593–605. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181df20e1
39. Hichor M, Sundaram VK, Eid SA, et al. Liver X receptor exerts a protective effect against the oxidative stress in the peripheral nerve. *Sci Rep*. 2018;8(1):2524. doi: 10.1038/s41598-018-20980-3
40. Zhong W, Pan G, Wang L, et al. ORP4L facilitates macrophage survival via G-protein-coupled signaling: ORP4L-/- mice display a reduction of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;119(12):1296–1312. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309603
41. Jin YH, Wu XS, Shi B, et al. Protein kinase C and calmodulin serve as calcium sensors for calcium-stimulated endocytosis at synapses. *J Neurosci*. 2019;39(48):9478–9490. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0182-19.2019
42. Kumar P, Wu Q, Chambliss KL, et al. Direct interactions with G α i and G β y mediate nongenomic signaling by estrogen receptor α . *Mol Endocrinol*. 2007;21(6):1370–1380. doi: 10.1210/me.2006-0360
43. Görlach A, Bertram K, Hudecova S, Krizanova O. Calcium and ROS: a mutual interplay. *Redox Biol*. 2015;6:260–271. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.010
44. Giniatullin AR, Giniatullin RA. Dual action of hydrogen peroxide on synaptic transmission at the frog neuromuscular junction. *J Physiol*. 2003;552(Pt 1):283–293. doi: 10.1113/jphysiol.2003.050690
45. Cosentino-Gomes D, Rocco-Machado N, Meyer-Fernandes JR. Cell signaling through protein kinase C oxidation and activation. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):10697–10721. doi: 10.3390/ijms130910697
46. Ursan R, Odnoshivkina UG, Petrov AM. Membrane cholesterol oxidation downregulates atrial β -adrenergic responses in ROS-dependent manner. *Cell Signal*. 2020;67:109503. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109503
47. Dodge JC, Yu J, Sardi SP, Shihabuddin LS. Sterol auto-oxidation adversely affects human motor neuron viability and is a neuropathological feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):803. doi: 10.1038/s41598-020-80378-y
48. Kim SM, Noh MY, Kim H, et al. 25-hydroxycholesterol is involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Oncotarget*. 2017;8(7):11855–11867. doi: 10.18632/oncotarget.14416
49. Choi YK, Kim YS, Choi IY, et al. 25-hydroxycholesterol induces mitochondria-dependent apoptosis via activation of glycogen synthase kinase-3 β in PC12 cells. *Free Radic Res*. 2008;42(6):544–553. doi: 10.1080/10715760802146062
50. Kim SM, Kim H, Kim JE, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is associated with hypolipidemia at the presymptomatic stage in mice. *PLoS One*. 2011;6(3):e17985. doi: 10.1371/journal.pone.0017985
51. Chen X, Yazdani S, Piehl F, et al. Polygenic link between blood lipids and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018;67:202.e1–202.e6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.022
52. Zakyranova GF, Giniatullin AR, Mukhutdinova KA, et al. Early differences in membrane properties at the neuromuscular junctions of ALS model mice: effects of 25-hydroxycholesterol. *Life Sci*. 2021;273:119300. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119300
53. Deguise MO, Baranello G, Mastella C, et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(8):1519–1532. doi: 10.1002/acn3.50855
54. Darios F, Mochel F, Stevanin G. Lipids in the physiopathology of hereditary spastic paraplegias. *Front Neurosci*. 2020;14:74. doi: 10.3389/fnins.2020.00074
55. González-Guevara E, Cárdenas G, Pérez-Severiano F, Martínez-Lazcano JC. Dysregulated brain cholesterol metabolism is linked to neuroinflammation in huntington's disease. *Mov Disord*. 2020;35(7):1113–1127. doi: 10.1002/mds.28089
56. Fanning S, Selkoe D, Dettmer U. Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? *NPJ Parkinsons Dis*. 2020;6:3. doi: 10.1038/s41531-019-0103-7
57. Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, et al. Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(2):101–105. doi: 10.1097/WAD.0b013e318222f0d4
58. Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt I, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):201–209. doi: 10.3233/JAD-130698
59. Han X. Lipid alterations in the earliest clinically recognizable stage of Alzheimer's disease: implication of the role of lipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2(1):65–77. doi: 10.2174/1567205052772786
60. Schengrund CL. Lipid rafts: keys to neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2010;82(1-2):7–17. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.02.013
61. Cutler RG, Pedersen WA, Camandola S, et al. Evidence that accumulation of ceramides and cholesterol esters mediates oxidative stress-induced death of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2002;52(4):448–457. doi: 10.1002/ana.10312
62. Cooper-Knock J, Zhang S, Kenna KP, et al. Rare variant burden analysis within enhancers identifies CAV1 as an ALS risk gene. *Cell Rep*. 2020;33(9):108456. Corrected and republished from: *Cell Rep*. 2021. Vol. 34, N 5. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108456
63. Zhang S, Cooper-Knock J, Weimer AK, et al. Genome-wide identification of the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*. 2022;110(6):992–1008.e11. doi: 10.1016/j.neuron.2021.12.019

64. Levy M, Futerman AH. Mammalian ceramide synthases. *IUBMB Life*. 2010;62(5):347–356. doi: 10.1002/iub.319
65. Pradhan J, Noakes PG, Bellingham MC. The role of altered BDNF/TrkB signaling in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:368. doi: 10.3389/fncel.2019.00368
66. Mojsilovic-Petrovic J, Jeong GB, Crocker A, et al. Protecting motor neurons from toxic insult by antagonism of adenosine A2a and Trk receptors. *J Neurosci*. 2006;26(36):9250–9263. Corrected and republished from: *J Neurosci*. 2006;26(40):10079. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1856-06.2006
67. Petrov AM, Kravtsova VV, Matchkov VV, et al. Membrane lipid rafts are disturbed in the response of rat skeletal muscle to short-term disuse. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(5):C627–C637. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2016
68. Petrov AM, Shalagina MN, Protopopov VA, et al. Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to short-term disuse. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4860. doi: 10.3390/ijms20194860
69. Bryndina IG, Shalagina MN, Sekunov AV, et al. Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse. *Neurosci Lett*. 2018;664:1–6. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.009
70. Petrov AM, Naumenko NV, Uzinskaya KV, et al. Increased non-quantal release of acetylcholine after inhibition of endocytosis by methyl- β -cyclodextrin: the role of vesicular acetylcholine transporter. *Neuroscience*. 2011;186:1–12. Corrected and republished from: *Neuroscience*. 2011;192:806. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.051
71. Sugita S, Fleming LL, Wood C, et al. VACHT overexpression increases acetylcholine at the synaptic cleft and accelerates aging of neuromuscular junctions. *Skelet Muscle*. 2016;6:31. doi: 10.1186/s13395-016-0105-7
72. Rocha MC, Pousinha PA, Correia AM, et al. Early changes of neuromuscular transmission in the SOD1(G93A) mice model of ALS start long before motor symptoms onset. *PLoS One*. 2013;8(9):e73846. doi: 10.1371/journal.pone.0073846
73. Petrov AM, Yakovleva AA, Zefirov AL. Role of membrane cholesterol in spontaneous exocytosis at frog neuromuscular synapses: reactive oxygen species-calcium interplay. *J Physiol*. 2014;592(22):4995–5009. doi: 10.1113/jphysiol.2014.279695
74. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11(1):81–128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6
75. Teuling E, Ahmed S, Haasdijk E, et al. Motor neuron disease-associated mutant vesicle-associated membrane protein-associated protein (VAP) B recruits wild-type VAPs into endoplasmic reticulum-derived tubular aggregates. *J Neurosci*. 2007;27(36):9801–9815. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2661-07.2007
76. Perry RJ, Ridgway ND. Oxysterol-binding protein and vesicle-associated membrane protein-associated protein are required for sterol-dependent activation of the ceramide transport protein. *Mol Biol Cell*. 2006;17(6):2604–2616. doi: 10.1091/mbc.e06-01-0060
77. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;70(13):1004–1009. doi: 10.1212/01.wnl.0000285080.70324.27
78. Zheng Z, Sheng L, Shang H. Statins and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(4):241–245. doi: 10.3109/21678421.2012.732078
79. Krivov II, Petrov AM. Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1046. doi: 10.3390/ijms20051046
80. Ingre C, Chen L, Zhan Y, et al. Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2020;94(17):e1835–e1844. doi: 10.1212/WNL.0000000000009322

ОБ АВТОРАХ

* **Закирьянова Гузалия Фаритовна**, к.б.н.;
адрес: 420111, Российская Федерация, Казань,
ул. Лобачевского, д. 2/31;
ORCID: 0000-0003-2949-0026;
eLibrary SPIN: 9856-1498;
e-mail: gffysiology@gmail.com

Ценцевицкий Андрей Николаевич, к.б.н.;
ORCID: 0000-0002-4611-7509;
eLibrary SPIN: 2071-9047;
e-mail: atsen@list.ru

Гиниатуллин Артур Рауфович, к.б.н.;
ORCID: 0000-0003-4789-1800;
eLibrary SPIN: 7614-5148;
e-mail: kvestor80@rambler.ru

Нгомси Соня Маделен Фоген;
ORCID: 0000-0001-8092-9431;
e-mail: danicastats@gmail.com

Кузнецова Ева Андреевна;
ORCID: 0000-0002-5581-7793;
e-mail: eva.korshak@mail.ru

Петров Алексей Михайлович, д.б.н.;
ORCID: 0000-0002-1432-3455;
eLibrary SPIN: 7543-0918;
e-mail: apneurosci@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Guzalia F. Zakyrganova**, Cand. Sci. (Biol.);
address: 2/31 Lobachevsky street, 420111 Kazan,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-2949-0026;
eLibrary SPIN: 9856-1498;
e-mail: gffysiology@gmail.com

Andrei N. Tsentsevitsky, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0002-4611-7509;
eLibrary SPIN: 2071-9047;
e-mail: atsen@list.ru

Arthur R. Giniatullin, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0003-4789-1800;
eLibrary SPIN: 7614-5148;
e-mail: kvestor80@rambler.ru

Sonia M.F. Nghomsi;
ORCID: 0000-0001-8092-9431;
e-mail: danicastats@gmail.com

Eva A. Kuznetsova;
ORCID: 0000-0002-5581-7793;
e-mail: eva.korshak@mail.ru

Alexey M. Petrov, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0002-1432-3455;
eLibrary SPIN: 7543-0918;
e-mail: apneurosci@gmail.com