

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН КАК СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Обзор

© 2022 Ю.Г. Одношивкина^{1,2#}, Е.А. Кузнецова^{1#}, А.М. Петров^{1,2*}

¹ Казанский институт биохимии и биофизики, ФИЦ КазНЦ РАН,
Лаборатория биофизики синаптических процессов,
420111 Казань, Россия; электронная почта: alexey.petrov@kazangmu.ru

² Казанский медицинский университет, 420012 Казань, Россия

Поступила в редакцию 25.03.2022

После доработки 10.05.2022

Принята к публикации 10.05.2022

Холестерин – важный компонент плазматических мембран и предшественник ряда биологически активных соединений, в том числе гидроксихолестеринов (ГХ). Последние контролируют ключевые звенья клеточного гомеостаза холестерина. ГХ, проникая через мембранные и сосудистые барьеры, могут оказывать дистанционное действие, выступая в роли пара- и эндокринных агентов. 25-ГХ в небольших количествах образуется в эндоплазматической сети многих клеток и является мощным локальным регулятором синтеза холестерина, его внутриклеточного транспорта и депонирования. При запуске воспалительных реакций продукция 25-ГХ значительно возрастает в макрофагах, дендритных клетках и микроглии. Также синтез 25-ГХ может повышаться при ряде неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз, спастическая параплегия 5-го типа и X-сцепленная адренолейкодистрофия. При этом пока не известно, в каких случаях 25-ГХ может усиливать патологию, а когда – обладать протекторными свойствами. Молекулярными мишенями для действия 25-ГХ являются некоторые транскрипционные факторы (LX-рецепторы, SREBP2, ROR), сопряженный с G-белком рецептор (GPR183), ионные каналы (NMDA-рецепторы, SLO1), молекулы адгезии ($\alpha 5\beta 1$ - и $\alpha v\beta 3$ -интегрины), а также оксистерин-связывающие белки. Такое изобилие белков, взаимодействующих с 25-ГХ, предполагает наличие у данного ГХ способности принимать участие во многих физиологических и патологических процессах. В представленном обзоре мы сфокусировались на регуляции продукции 25-ГХ и его универсальной роли в контроле клеточного гомеостаза холестерина, а также на эффектах 25-ГХ как сигнальной молекулы, опосредующей влияние воспаления на процессы в нервно-мышечной системе и мозге. Исходя из накопившихся данных следует заключить, что 25-ГХ препятствует накоплению клеточного холестерина и выступает в качестве мощного модулятора нейровоспаления, синаптической передачи и миелинизации. Его усиленная продукция в ответ на широкий спектр «нарушений» может выполнять протективную роль, ограничивая гибель нейронов. Тем не менее сверхвысокие концентрации 25-ГХ оказывают нейротоксическое действие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холестерин, 25-гидроксихолестерин, LX-рецепторы, NMDA-рецепторы, синаптическая передача, нейровоспаление, микроглия.

DOI: 10.31857/S0320972522060045, **EDN:** AUEOFZ

ВВЕДЕНИЕ

Холестерин – основной структурный компонент плазматической мембраны, который контролирует текучесть и толщину мембран.

Холестерин организует в мембране микродомены, липидные рафты, в которых сосредоточены многие рецепторы, ионные каналы и сигнальные ферменты. Стероидные гормоны, желчные кислоты и нейростероиды синтези-

Принятые сокращения: ГХ – гидроксихолестерин; ИНФ – интерферон; ЛПС – липополисахарид; МКС – мембранные контактные сайты; ЭПС – эндоплазматическая сеть; ЭР – эстрогеновый рецептор; СН25Н – холестерин 25-гидроксилаза; НMGCR – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза; LX-рецепторы – печеночные X-рецепторы; TLR4 – толл-подобный рецептор 4.

* Адресат для корреспонденции.

Авторы внесли равный вклад в работу.

руются из холестерина. Также холестерин выступает предшественником многочисленных окисленных форм холестерина (оксистеринов), часть из которых выполняет важные сигнальные функции и контролирует синтез самого холестерина, в том числе в мозге и сетчатке, которые в значительной степени отключены от системного гомеостаза холестерина [1].

Холестерин может окисляться до различных форм оксистеринов, концентрация которых неодинакова. Один из оксистеринов, 25-гидроксихолестерин (25-ГХ), вызывает особый интерес. Во-первых, он синтезируется при участии специфического фермента эндоплазматической сети (ЭПС), холестерин-25-гидроксилазы (СН25Н) [2]. Экспрессия гена *СН25Н* в норме низкая и увеличивается в десятки раз в ходе воспалительных реакций [3], в том числе сопровождающих нейродегенеративные заболевания [4, 5]. Во-вторых, главные клетки продуценты 25-ГХ — это макрофаги, дендритные клетки и микроглия [3, 4]. Особенно интенсивно 25-ГХ могут синтезировать альвеолярные макрофаги [6]. В-третьих, мишенями действия 25-ГХ являются некоторые сопряженные с G-белками рецепторы, транскрипционные факторы, адгезивные молекулы и ионные каналы [3, 7–10]. Кроме того, 25-ГХ, как ГХ с гидроксильной группой в боковой цепи, способен проникать не только через плазматические мембраны, но и сквозь сосудистые барьеры [11]. Последнее свойство создает предпосылки для дистанционного действия ГХ в качестве пара- и (или) эндокринного фактора [12].

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ 25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИНА

Образование 25-ГХ определяется в значительной степени содержанием СН25Н в клетках (рис. 1). Многочисленные исследования показали, что провоспалительные цитокины могут сильно повышать экспрессию *СН25Н* [3]. В частности, *СН25Н* относят к семейству интерферон-стимулируемых генов. Активация рецепторов к интерферону (ИНФ) приводит к сборке комплекса (из транскрипционных факторов STAT1 и STAT2), который усиливает экспрессию *СН25Н* в макрофагах в ~ 30 раз, в дендритных клетках — в ~ 10 раз [13]. Интересно, что 25-ГХ может подавлять перемещение рецептора ИНФ γ в липидные рафты в микроглии и подавлять вызванную ИНФ γ про-

воспалительную активацию микроглии [14]. Следовательно, под влияем ИНФ увеличивается продукция 25-ГХ, который подавляет передачу сигналов через рецепторы к ИНФ, т.е. формируется отрицательная обратная связь, ограничивающая действие ИНФ. Интересно отметить, что повышенная экспрессия генов, связанных с метаболизмом холестерина (в том числе *СН25Н*) характерна для Trem2⁺ микроглии, обладающей протекторными свойствами при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях [15].

Повышение уровня 25-ГХ в плазме происходит не только при вирусных, но и бактериальных угрозах. Липополисахарид (ЛПС) бактериальной стенки, стимулируя толл-подобный рецептор 4 (TLR4), увеличивает экспрессию *СН25Н* примерно в 35 и 65 раз в макрофагах [21] и микроглии [4] соответственно. Аналогично, инъекции селективного агониста TLR4 повышают содержание *СН25Н* через 8–12 ч в печени (~250 раз), сердце (~50 раз), мозге (~30 раз), легких (~20 раз), мышцах, почках и тимусе (8–12 раз), а также в 3–5 раз — в коже и кишечнике, что указывает на реакцию резидентных макрофагов многих тканей [22]. Экспрессия *СН25Н* может усиливаться под действием транскрипционного фактора KLF4, регулирующего воспаление и апоптоз, и активируемого при стимуляции рецепторов ряда цитокинов [16]. Инъекция ЛПС увеличивает образование *KLF4* в микроглиальных клетках, где *KLF4* взаимодействует с транскрипционным фактором NF κ B, одним из ключевых регуляторов провоспалительных генов [23]. *KLF4* способствует изменению фенотипа микроглии и макрофагов в направлении из провоспалительного M1- в противовоспалительный M2-вариант [24, 25]. В макрофагах показано, что *KLF4* повышает экспрессию печеночных X-рецепторов (LX-рецепторов) [16]. Последние — важные регуляторы воспалительного ответа и метаболизма липидов, в том числе холестерина. Более того, 25-ГХ является лигандом LX-рецепторов: через их активацию 25-ГХ способен усилить выработку СН25Н в макрофагах и, следовательно, синтез 25-ГХ [18]. Таким путем формируется положительная обратная связь, направленная на лавинообразное увеличение уровня 25-ГХ. Причем стимуляция LX-рецепторов 25-ГХ важна для перехода макрофагов в M2-состояние [26].

Повышенная активность СН25Н наблюдается при ряде заболеваний, сопровождаемых

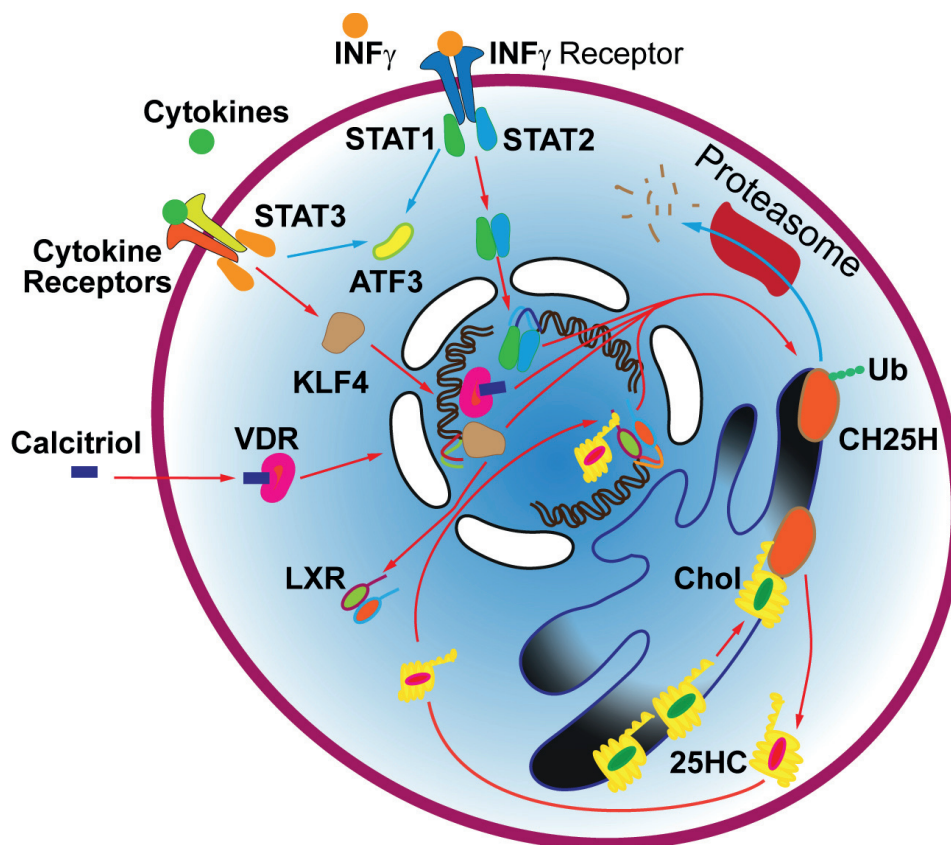


Рис. 1. Регуляция экспрессии *CH25H*. ИНФ γ (INF γ) и ряд цитокинов через стимуляцию транскрипционных факторов STAT и KLF4 увеличивают экспрессию *CH25H* [13, 16], а через активацию ATF3 могут оказывать обратный эффект [17]. Экспрессия *CH25H* усиливается при стимуляции рецептора витамина D (VDR) и печеночных X-рецепторов (LXR) [18, 19]. Лигандом для последних является сам 25-ГХ (25HC), таким образом, формируется положительная обратная связь между экспрессией *CH25H* и продукцией 25-ГХ. Синтез 25-ГХ увеличивается при повышении содержания холестерина (Chol) в эндоплазматической сети. Наоборот, убиквитинирование (Ub) *CH25H* направляет фермент на деградацию в протеасомы, что ведет к снижению синтеза 25-ГХ [20]. Синие и красные стрелки показывают регуляцию, направленную на уменьшение и повышение уровня 25-ГХ соответственно

хронических воспалением, в том числе нейровоспалением. Например, увеличение экспрессии *CH25H* в микроглиальных клетках было обнаружено в моделях болезни Альцгеймера [27], X-сцепленной аденолейкодистрофии [28] и лейкоэнцефалопатии у взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией [29]. Концентрация 25-ГХ может значительно повышаться при боковом амиотрофическом склерозе [5, 30] и спастической параплегии 5 типа [31] – патологиях, поражающих двигательные нейроны.

Безусловно, при воспалительных реакциях существует и негативная регуляция содержания *CH25H*. Экспрессия *CH25H* подавляется транскрипционным фактором ATF3 [17], который активируется при повышении уровня ряда цитокинов и интерферонов. Активация

этого фактора в микроглии происходит при повреждении нервов и важна для их регенерации [32]. Убиквитинирование *CH25H* направляет фермент на деградацию в протеасомы. Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней, усиливая убиквитинирование и протеолиз *CH25H*, угнетает синтез 25-ГХ, обладающего противовирусными свойствами [20]. Уровень 25-ГХ снижается у пациентов при поражении COVID-19, что сопровождается цитокиновым штормом, который способна снизить доставка 25-ГХ в нановезикулах [33].

Диета влияет на уровень *CH25H* и продукцию 25-ГХ. Образование 25-ГХ относительно быстро усиливается после потребления богатой холестерином пищи [34]. Экспрессия *CH25H*, как и продукция 25-ГХ, повышается макрофагами жировой ткани при увеличении

индекса массы тела и диете, обогащенной жирами [35]. Потребление избытка арахидоновой кислоты может увеличивать уровень СН25Н в печени и мозге [36]. У пациентов с дефицитом витамина D показано, что концентрация 25-ГХ в плазме значительно повышается при употреблении витамина D (8 недель, 50 000 МЕ в неделю) в сочетании с фототерапией [37]. Вероятно, это связано с тем, что витамин D, мишенями которого являются ядерные рецепторы, может повышать экспрессию СН25Н. Более того, антипролиферативное действие витамина D зависит от СН25Н и опосредуется 25-ГХ [19]. Активация рецепторов витамина D может подавлять нейровоспаление и нарушение гематоэнцефалического барьера, а также усиливать миелинизацию [38]. При этом микроглиальные рецепторы витамина D способствуют поляризации клеток в направлении М2-фенотипа [39]. Возможно, 25-ГХ играет роль в этих нейропротекторных эффектах витамина D.

Следует отметить, что хотя ключевым ферментом в образовании 25-ГХ является СН25Н, некоторые цитохромы (СYP) в качестве «побочного» продукта также могут генерировать 25-ГХ. В частности, митохондриальный СYP27A1, а также микросомальные СYP46A1 и СYP3A могут синтезировать 25-ГХ [40].

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ РОЛЬ 25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИНА КАК ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО РЕГУЛЯТОРА

В последние годы опубликован ряд детальных обзоров о клеточном гомеостазе холестерина [41, 42]. В этой главе мы хотим акцентировать внимание только на значение эндогенной продукции 25-ГХ для контроля содержания холестерина в клетке. Безусловно, многие оксистерины способны вмешиваться в гомеостаз холестерина. Однако 25-ГХ обладает, вероятно, самым сильным действием, даже несмотря на то что в физиологических условиях клетки экспрессируют СН25Н на низком уровне [2]. Это связано со свойствами самого 25-ГХ и с расположением СН25Н в ЭПС — ключевом регионе синтеза холестерина (здесь локализируются около 20 ферментов биосинтетического пути холестерина). Также в ЭПС находятся главные компоненты механизма, управляющего гомеостазом холестерина, а постоянный «отток» холестерина (за счет транспорта в дру-

гие мембраны и депонирования в виде эфиров в липидных каплях) обеспечивает его низкий уровень (3–6%) в ЭПС по сравнению с другими мембранами [43].

Повышение содержания холестерина в ЭПС (вследствие избыточного синтеза и (или) снижения оттока) ведет к его 25-гидроксилированию. Следовательно, накопление 25-ГХ отражает избыток холестерина в клетках, что имеет пагубные последствия, в том числе для нейронов и микроглии [1, 15]. Поэтому неудивительно, что 25-ГХ запускает механизмы, направленные на снижение клеточного уровня холестерина (рис. 2).

Во-первых, 25-ГХ стимулирует связывание белка INSIG1/2 с 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазой (HMGCR) — ферментом, лимитирующим скорость синтеза холестерина. В результате HMGCR убиквитинируется и направляется из ЭПС на деградацию в протеасомы [44]. Связываясь с INSIG, 25-ГХ способствует удержанию комплекса SCAP-SREBP2-INSIG в ЭПС, препятствуя тем самым активации транскрипционного фактора SREBP2, усиливающего экспрессию ферментов биосинтетического пути холестерина [45, 46]. Таким образом, повышение уровня 25-ГХ в ЭПС приводит к снижению содержания ферментов, участвующих в синтезе холестерина за счет усиления их деградации и снижения экспрессии. 25-ГХ в субмикромольной концентрации препятствует активации SREBP2 в культивируемых нейронах, угнетая экспрессию ферментов синтеза холестерина [47]. Блокирование процессинга транскрипционного фактора SREBP под влиянием 25-ГХ также препятствует экспрессии противовоспалительных цитокинов [48].

Другой механизм, с помощью которого 25-ГХ может снижать клеточный уровень холестерина, определяется его способностью активировать ядерные LX-рецепторы, контролирующие гены транспорта липидов [3, 42]. Стимуляция LX-рецепторов увеличивает экспрессию ABC-транспортеров (ABCA1, ABCG1, ABCG5 и ABCG8), ответственных за реверсивный транспорт холестерина из клетки на внеклеточные акцепторы (например, APOA-I или APOE). Также активация LX-рецепторов способствует образованию убиквитинлигазы IDOL, которая убиквитинирует рецептор липопротеина низкой плотности (LDL), способствуя его деградации [49, 50]. В итоге снижается захват внеклеточного холестерина в ходе

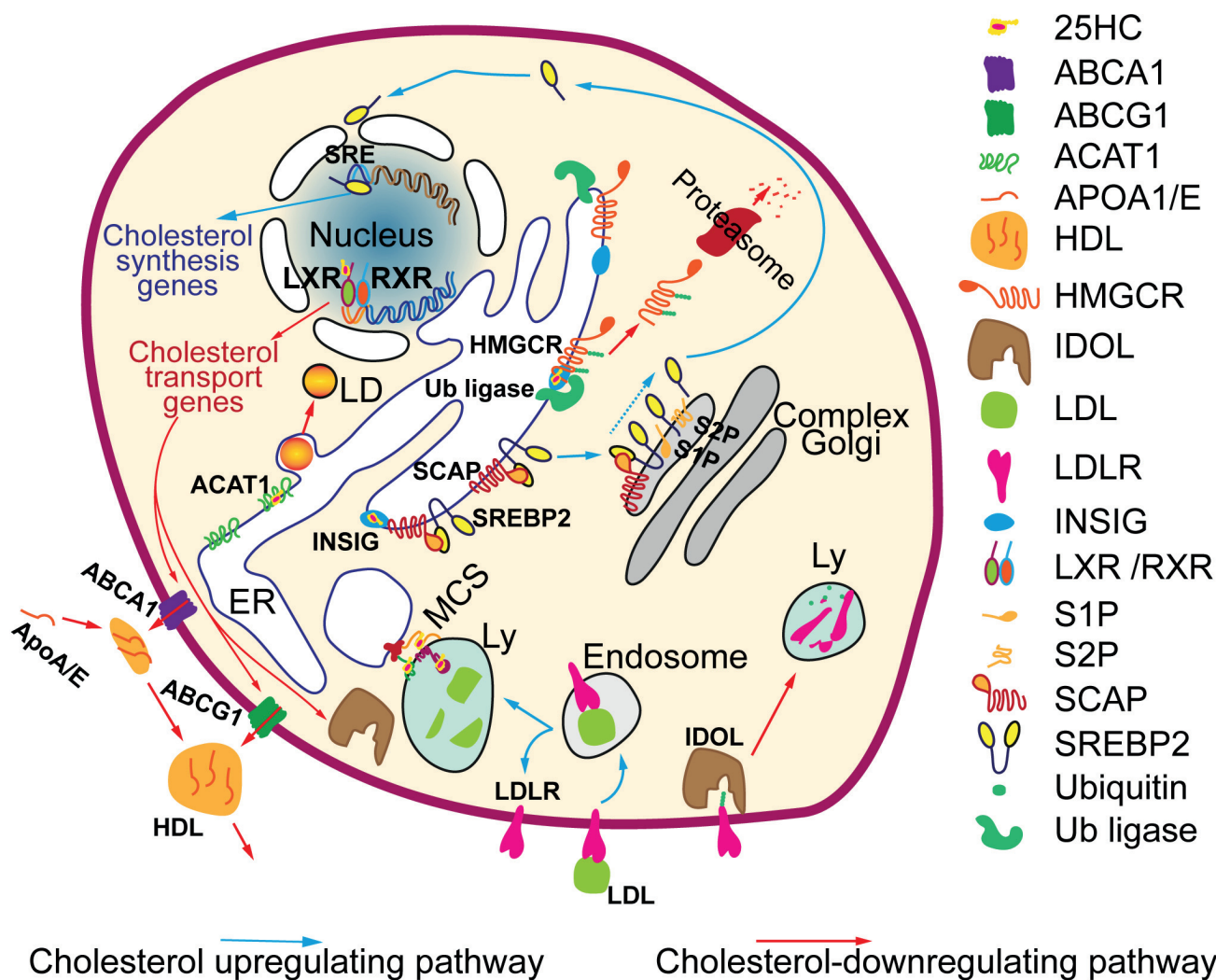


Рис. 2. Зависимая от 25-ГХ регуляция клеточного гомеостаза холестерина. Избыток холестерина превращается в 25-ГХ (25HC) в ЭПС (ER), где 25-ГХ связывается с INSIG. (1) INSIG-25-ГХ способствует удержанию комплекса SCAP и SREBP2 в ЭПС. В отсутствие 25-ГХ комплекс SCAP-SREBP2 перемещается в аппарат Гольджи, где SREBP2 подвергается протеолитическому расщеплению протеазами S1P и S2P с освобождением активного транскрипционного фактора SREBP2. Последний связывается с регуляторными регионами генов (SRE) биосинтеза холестерина, повышая их экспрессию [45, 46]. (2) В присутствии 25-ГХ INSIG связывается с убиквитинлигазами, что способствует убиквитинированию фермента HMGCR, лимитирующего скорость синтеза холестерина. Затем убиквитинированный фермент направляется в протеасомы для деградации [44]. 25-ГХ стимулирует LX-рецепторы (LXRs) [3, 42], которые повышают экспрессию генов ABC-транспортеров (ABCA1, ABCG1) и убиквитинлигазы IDOL [49, 50]. (3) ABC-транспортеры перемещают клеточный холестерин на АРО-А/Е белки, опосредуя формирование и созревание липопротеиновой частицы (HDL) [42]. (4) IDOL, убиквитинируя LDL-рецептор (LDLR), способствует его перемещению в лизосомы (Ly) для протеолиза; в итоге снижается опосредуемый LDL-рецептором захват внеклеточного холестерина [49]. (5) 25-ГХ, взаимодействуя с белками, формирующими мембранные контактные сайты (MCS), может снижать транспорт холестерина между органеллами [41, 51, 52]. (6) 25-ГХ напрямую активирует ACAT1-зависимую этерификацию холестерина в ЭПС, способствуя депонированию избытка холестерина в липидных каплях (LD) [47, 53]. Синие и красные стрелки обозначают регуляцию, направленную на увеличение и уменьшение уровня холестерина соответственно. HDL- липопротеин высокой плотности; LDL – липопротеин низкой плотности; RXR - ретиноидный X-рецептор. Эти пути подавляются и потенцируются 25-ГХ

рецептор-опосредованного эндоцитоза липопротеиновых частиц. Следовательно, повышение уровня 25-ГХ в цитоплазме и ядре (т.е. за пределами места его синтеза) через стиму-

ляцию LX-рецепторов способствует выбросу холестерина из клетки и угнетает захват внеклеточного холестерина. Действительно, 25-ГХ в субмикромольных концентрациях увели-

чивал экспрессию ABCA1 через активацию LX-рецепторов в нейронах и олигодендроцитах [47, 54]. Интересно, что в гипоталамических нейронах IDOL контролирует уровень рецептора к липопротеину очень низкой плотности (VLDL), влияя на потребление пищи и термогенез [55]. Это указывает на возможную роль 25-ГХ в нейрональном контроле метаболических процессов.

25-ГХ влияет на внутриклеточный транспорт холестерина и его депонирование в виде эфиров. 25-ГХ напрямую усиливает активность ацетил-КоА ацетилтрансферазы (ACAT1), ускоряя этерификацию холестерина в ЭПС [53]. Под влиянием 25-ГХ (2,5 и 5 мкМ) в культивируемых нейронах увеличивается (на ~11% и 21% соответственно) образование эфиров холестерина [47]. Перемещение холестерина из лизосом в другие органеллы (ЭПС, пероксисомы, транс-аппарат Гольджи и митохондрии) происходит в значительной степени через мембранные контактные сайты (МКС) невезикулярным путем [41]. Одни из основных компонентов МКС – это оксистерин-связывающие белки (OSBP, ORP1L, ORP2, ORP5, ORP6) и белки, содержащие липид-транспортирующий домен START. 25-ГХ конкурирует с холестерином за связывание с этими белками, тем самым вмешиваясь в доставку холестерина из лизосом [51, 52].

В норме во всех клетках происходит образование небольших количеств 25-ГХ, который предотвращает появление избытка холестерина. При этом в процессе воспалительной реакции 25-ГХ из макрофагов и микроглии может проникать в соседние клетки и нарушать гомеостаз холестерина, препятствуя росту и размножению клеток, а также индуцируя апоптоз. Этот механизм частично лежит в основе антивирусного, антиракового и сенолитического действия 25-ГХ. Следует отметить, что в нейронах, функционирование которых во многих аспектах тесно зависит от холестерина, в ЭПС наряду с 25-ГХ образуется 24-ГХ за счет активности нейрон-специфичного фермента CYP46A1 [1, 56, 57]. Параллельное участие двух ферментов ЭПС, CN25H и CYP46A1, в превращении холестерина в ГХ, вероятно, необходимо для предотвращения накопления холестерина в нейронах. Это особенно важно для нейронов, которые в дополнение к синтезированному *in situ* холестерину получают большую его часть от астроцитов в составе липопротеиновых частиц [1].

25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН КАК МОЛЕКУЛА МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Центральная нервная система ограничена гематоэнцефалическим барьером от системного кровотока. Этот барьер не проницаем для многих молекул, в том числе холестерина. Однако производные холестерина с гидроксильрованием в боковой цепи проникают через сосудистые барьеры [1, 57]. Следовательно, синтезируемый на периферии 25-ГХ (при системном воспалении) может попадать в мозг. С другой стороны, 25-ГХ, образуемый *in situ* в ЦНС, выводится в кровоток. Основным продуктом 25-ГХ в мозге является активированная микроглия [4, 58]. Периферические «части» нервной системы непосредственно подвержены влиянию 25-ГХ, когда его уровень повышается как локально в ткани, так и системно при воспалительных реакциях или потреблении обогащенной холестерином пищи. Более того, продуценты 25-ГХ, макрофаги, вступают в тесный контакт с периферическими нервами при их повреждении, способствуя регенерации [59]. Таким образом, 25-ГХ может выступать в роли пара- и эндокринной молекулы, которая передает сигнал о воспалении, повреждении или избытке холестерина (рис. 3).

EBI2- и CXCR2-рецепторы. В настоящее время идентифицирован ряд трансмембранных белков, которые выступают в роли высокоаффинных рецепторов для 25-ГХ. Миграция иммунных и глиальных клеток «по градиенту» 25-ГХ и его производного 7 α ,25-диГХ происходит при участии GPR183 (EBI2) – рецептора, сопряженного с G α i-белком. Экспрессия GPR183 глиальными клетками может усиливаться в патологических условиях, а активация GPR183 имеет протективные эффекты. Так, экспрессия GPR183 микроглией увеличивается в очаге эпилептической активности [60]. Стимуляция GPR183 олигодендроцитов вовлечена в ремиелинизацию при моделировании рассеянного склероза [61], а активация GPR183 астроцитов угнетает высвобождение последними провоспалительных цитокинов [62].

Оксистерины могут активировать другой сопряженный с Gi-белком рецептор – CXCR2, важный для миграции клеток в очаг воспаления. В мозге экспрессия CXCR2 в микроглии,

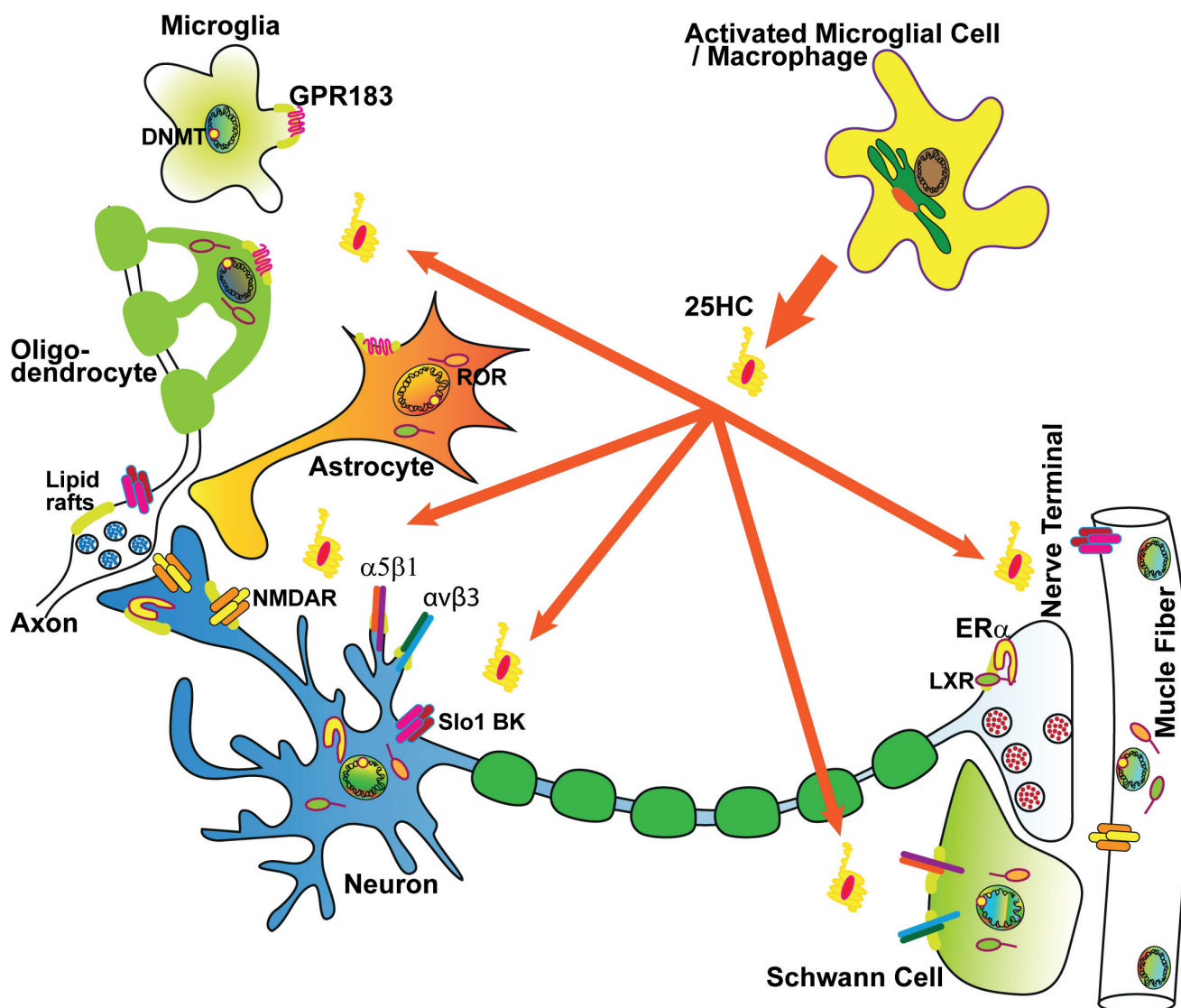


Рис. 3. Основные мишени действия 25-ГХ (25HC) в нервной системе. Главными продуцентами 25-ГХ являются активированные макрофаги и микроглиальные клетки [3, 4, 58]. Освобождаемый 25-ГХ может влиять на глиальные клетки (микроглию, олигодендроциты, астроциты и Шванновские клетки), а также нейроны. 25-ГХ влияет на синаптическую передачу, действуя на пресинаптические и постсинаптические рецепторы. $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha v \beta 3$ - интегрин; DNMT - ДНК-метилтрансфераза; ER α - эстрогеновый рецептор α , GPR183 - сопряженный с G-белком рецептор 183; LXR - LX-рецепторы; NMDAR - NMDA рецепторы; ROR - орфанный рецептор, связанный с ретиноидным X-рецептором; Slo1 BK - потенциал- и кальций-активируемые калиевые каналы большой проводимости. Подробные объяснения в тексте

олигодендроцитах и нейронах повышается при повреждениях, а активация CXCR2 может отрицательно контролировать миелинизацию и нарушать возбуждающую нейротрансмиссию [63, 64]. Однако 25-ГХ (в отличие от 22R-ГХ) в отношении CXCR2 является слабым агонистом даже в высокой концентрации [65].

Интегрины. Миграция и статус иммунных клеток могут регулироваться за счет непосредственного связывания 25-ГХ с адгезивными молекулами, $\alpha 5 \beta 1$ - и $\alpha v \beta 3$ -интегринами. В

итоге активируется киназа фокальной адгезии (ФАК) и усиливается продукция цитокинов макрофагами, в частности, фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина 6 [8]. Следует отметить, что активация $\alpha 5 \beta 1$ - и $\alpha v \beta 3$ -интегринов ускоряет рост нейрональных отростков [66, 67], а также пролиферацию и миграцию Шванновских клеток, «покрывающих» периферические нервы и нервно-мышечные синапсы [68, 69]. Потенциально, путь 25-ГХ/интегринов может быть вовлечен в реализацию

положительного действия макрофагов на восстановление поврежденных нервно-мышечных синапсов [59, 70]. При этом следует иметь в виду, что избыточная продукция 25-ГХ, снижая синтез холестерина в Шванновских клетках [71] и экспрессию генов миелина [72], способна ослабить миелинизацию периферических нервов.

NMDA-рецепторы. Другой мишенью 25-ГХ являются глутаматные NMDA-рецепторы, активация которых в ЦНС представляет собой ключевое событие в феноменах синаптической пластичности и памяти. Также эти рецепторы модулируют нейротрансдукцию на периферии [73]. 25-ГХ непосредственно, хотя и слабо, может усиливать вызванный глутаматом ток через NMDA-рецепторы, но полностью и неконкурентно блокирует мощный потенцирующий эффект 24(S)-ГХ на ионные токи через NMDA-рецепторы [7], в основном содержащие GluN2B субъединицы [74]. В результате 25-ГХ способен снижать вызванное 24(S)-ГХ усиление гибели нервных клеток вследствие гиперактивации NMDA-рецепторов, т.е. эксайтотоксичность. Также 25-ГХ существенно снижает потерю нейронов, вызванную депривацией глюкозы и кислорода [75].

25-ГХ в микромолярной концентрации, как и его избыточная продукция микроглией в ходе нейровоспаления, нарушает в гиппокампе феномен долговременной потенциации, зависящий от NMDA-рецепторов [58]. Однако данное нарушение синаптической пластичности может быть отражением «глобальной» защитной функции 25-ГХ, выделяемого микроглией. Так, 25-ГХ существенно снижал гибель нейронов путем апоптоза, вызванным избыточной экспрессией провоспалительного регулятора STING (стимулятор генов интерферонов) и аутофагией после окклюзии мозговой артерии [76]. 25-ГХ быстро подавляет транспорт рецептора к ИНФ γ в липидные рафты и его последующую активацию, в результате снижается продукция провоспалительных цитокинов микроглией [14].

Таким образом, хотя продукция 25-ГХ стимулируется в условиях нейровоспаления, сам он может ограничивать его, выступая ключевым компонентом петли отрицательной обратной связи [48]. При этом он может предотвращать избыточную синаптическую активность в глутаматергических синапсах и нарушать синаптическую пластичность, зависимую от NMDA-рецепторов. Безусловно,

крайне высокие концентрации 25-ГХ, которые используются в клеточных исследованиях [77, 78] или формируются в условиях хронической патологии в мозге, могут иметь и пагубное влияние. Экспрессия CN25H в головном мозге повышена у пациентов с болезнью Альцгеймера, и 25-ГХ может усиливать зависимое от интерлейкина-1 β нейровоспаление у модельных APPS1-21 мышей [4]. Сам β -амилоид в культуре клеток ARPE-19 увеличивал уровень 25-ГХ, способствующего активации P2X7-рецепторов и апоптозу [79]. Схожим образом сверхпродукция 25-ГХ может усиливать нейровоспаление (через активацию NLRP3-инфламмосомы и усиленное образование интерлейкина-1 β) при X-сцепленной адренолейкодистрофии – прогрессирующем нейродегенеративном заболевании, связанном с накоплением длинноцепочечных жирных кислот [28].

ВК (slo1) каналы. Активность калиевого ионного канала может быть изменена под влиянием 25-ГХ. В микромолярной концентрации 25-ГХ способен снижать токи через потенциал- и кальций-активируемые калиевые каналы большой проводимости (slo1 ВК). Однако этот эффект не специфичен только для 25-ГХ, поскольку другие оксистерины с гидроксильрованием в боковой цепи имеют тот же эффект [80]. Следовательно, оксистерины могут потенциально усиливать кальций-зависимые процессы за счет ограничения активности ВК-каналов. Также 25-ГХ может повышать возбудимость нейронов за счет ослабления тормозного влияния со стороны ГАМК-В рецепторов. Однако этот эффект проявляется при длительном (часы) действии 25-ГХ на срезы мозга и характерен не для всех нейронов [81].

Печеночные X-рецепторы. LX-рецепторы, одним из сильных естественных активаторов которых является 25-ГХ [3], могут локализоваться на плазматических мембранах (в липидных рафтах) некоторых клеток [82, 83]. Недавно эти рецепторы были обнаружены в нервных окончаниях аксонов мотонейронов, где их распределение зависело от целостности липидных рафтов [10]. Активация синаптических LX-рецепторов 25-ГХ усиливала вовлечение синаптических везикул в экзоцитоз, что определялось выбросом кальция из ЭПС. Оказалось, что мембранные LX-рецепторы были способны путем, зависимым от Gi-белка, стимулировать фосфолипазу C и, как следствие, зави-

симое от инозитолтрифосфатных-рецепторов ЭПС повышение цитозольного Ca^{2+} . Последующая активация Ca^{2+} - и липид-зависимой протеинкиназы С усиливала мобилизацию синаптических везикул. В этих условиях в ответ на действие 25-ГХ наблюдалось также Ca^{2+} -зависимое увеличение внутри- и внеклеточного уровня активных форм кислорода. Однако последние не оказывали липид-повреждающего действия, а вносили вклад в усиление нейротрансдукции [10]. Интересно отметить, что 24(S)-ГХ, несмотря на структурную схожесть с 25-ГХ, при кратковременном воздействии модулировал нервно-мышечную передачу путем, сопряженным с NMDA-рецепторами, но не зависимым от LX-рецепторов [73, 84].

Следует отметить, что отсутствие LX-рецепторов β ведет к заболеванию, напоминающему боковой амиотрофический склероз (БАС) с потерей мотонейронов и денервацией скелетных мышц [85]. Нокаут генов LX-рецепторов α и β вызывает дефекты локомоции, сопровождаемые окислительным стрессом и карбонилированием белков в двигательных нервах [86]. При этом также нарушается функционирование Шванновских клеток и истончается миелин в периферических нервах [72]. Наоборот, стимуляция LX-рецепторов 25-ГХ может усилить экспрессию генов миелина (*PLP*, *MBP*) в олигодендроцитах [54]. Интересно, что уровень 25-ГХ повышался в плазме у пациентов с БАС (в течение 1-го года манифестации заболевания); на досимптоматической стадии у модельных SOD1G93A мышей наблюдалось повышение экспрессии CH25H в мозге, позднее происходило повышение 25-ГХ в спинном мозге [5, 30]. Однако на поздних стадиях экспрессия CH25H уменьшалась в мозге у SOD1G93A мышей вместе со снижением концентрации метаболита 25-ГХ (7 α , 25-диГХ) в спинномозговой жидкости пациентов с БАС [5, 87].

В целом, значение повышенной продукции 25-ГХ при БАС непонятно. С одной стороны, это может быть отражением воспалительной реакции и усугублять патологию, а с другой – повышение 25-ГХ может быть компенсаторным ответом, направленным на замедление гибели мотонейронов и денервационных изменений в скелетных мышцах. Высокие концентрации 25-ГХ (≥ 5 –30 мкМ) снижают выживаемость культивируемых мотонейронов и вызывают апоптоз [5, 30], однако более низкие субмикромольные (≤ 1 мкМ) концен-

трации, которые встречаются в условиях воспалительной реакции *in vivo*, имеют обратный эффект [30]. Острое воздействие 1 мкМ 25-ГХ способно частично восстановить нарушенные свойства мембран нервно-мышечных соединений (деорганизацию липидных рафтов, увеличение текучести мембран) у модельных SOD1G93A мышей. При этом хроническое введение низкой дозы 25-ГХ (0,4 мг/кг раз в 4 дня в течение месяца) мышам с БАС предотвращало фрагментацию нервно-мышечных синапсов, перекисное окисление липидов их мембран, накопление церамида и увеличение некантовой секреции ацетилхолина в главной дыхательной мышце – диафрагме [88]. Это указывает на терапевтическое действие 25-ГХ, поскольку фрагментация нервно-мышечных синапсов, избыточное выделение ацетилхолина, а также накопление церамида происходят при старении и миастениях, а также могут ускорять денервационные и, следовательно, атрофические изменения скелетных мышц [89–93]. Интересно, что гиперхолестеринемия является протективным фактором при БАС, а прием статинов, подавляющих синтез холестерина, наоборот, усиливает эту патологию [94, 95]. Это коррелирует с уровнем 25-ГХ в плазме: при гиперхолестеринемии он повышен, а при применении статинов – снижен [34, 96]. Возможно, 25-ГХ частично опосредует влияние гиперхолестеринемии и статинов на развитие БАС, а важной точкой приложения 25-ГХ является нервно-мышечное соединение. Действительно, меченый аналог 25-ГХ имеет высокую тропность к мембранам нервно-мышечных соединений, особенно у модельных животных с БАС [88]. Главные продуценты 25-ГХ, макрофаги, напрямую контактируют с нервно-мышечным синапсом при повреждении нерва и патологиях, сопровождающихся денервациями – и эти взаимодействия облегчают реиннервацию [59, 70]. Макрофаги также способствуют симпатической (адренергической) иннервации периферических тканей [97], а β -адренергическая передача может модулироваться ГХ [12].

Недавно было показано, что 25-ГХ обладает сенолитическими свойствами в скелетной мышце, препятствуя появлению признаков старения (агрегации CRYAB) и воспаления [98]. Повышенная продукция 25-ГХ (через активацию LX-рецепторов) может улучшать состояние в модели неалкогольной жировой болезни печени [99], которая сопровождается

нарушениями нервно-мышечной системы и нейродегенеративными изменениями. В дополнение, ГХ активируют ядерные LX-рецепторы в постсинаптических областях мышечных волокон, что ведет к усилению экспрессии NO-синтаз (эндотелиальной и нейрональной изоформ) и синтеза NO в ходе нервно-мышечной передачи [100]. В свою очередь, NO препятствует мышечной атрофии в ответ на мышечную разгрузку [101, 102], которая сопровождается ранними синаптическими изменениями, включающими нарушения липидных рафтов, увеличение текучести мембран и накопление церамида в синаптических мембранах [91, 92, 103]. Подобные события возникают и на ранних стадиях БАС и могут быть скорректированы за счет введения 25-ГХ [88].

Эстрогеновые рецепторы (ЭР). Мембранные LX-рецепторы могут напрямую взаимодействовать с ЭР α [82]. Более того, ЭР α являются потенциальными мишенями для 25-ГХ и, стимулируя их, 25-ГХ проявляет эстроген-подобную активность в ряде клеток [9]. Усиление мобилизации синаптических везикул в нервных окончаниях аксонов мотонейронов под влиянием 25-ГХ также зависит от ЭР α [10]. Интересно, что в центральных синапсах активация ЭР α (17 β -эстрадиолом) способна быстро вызывать долговременную синаптическую пластичность, вследствие встраивания глутаматных AMPA-рецепторов в постсинаптическую мембрану [104]. С другой стороны, вызванное гиперхолестеринемией повышение 27-ГХ, способного блокировать ЭР, снижает экспрессию постсинаптического маркера PSD-95 в гиппокампе [105].

Орфанный рецептор, связанный с ретиноидным X-рецептором (ROR). Кроме LX-рецепторов, 25-ГХ, наряду с другими стеринами, может связываться с ядерными рецепторами ROR (retinoid receptor-related orphan receptor), выступая в качестве агониста, нейтрального лиганда или обратного агониста в зависимости от типа ROR-рецептора [106, 107]. Активация ROR важна для организации коры, развития нейронов, регуляции циркадных ритмов, а также может подавлять нейровоспаление за счет угнетения активности транскрипционного фактора NF κ B и продукции провоспалительных цитокинов глияльными клетками [108, 109].

Прямое действие 25-ГХ на мембранные свойства. Оксистерины при взаимодействии с плазматическими мембранами могут влиять на

их биофизические свойства и формирование липидных микродоменов [88, 110–112]. Причем структурно схожие оксистерины способны оказывать разнонаправленный эффект на плазматические, в том числе синаптические, мембраны [110]. Исследования свойств формирующих рафты липидов в лентгюровских монослоях показывают, что 25-ГХ с большей силой, чем холестерин, взаимодействует со сфингомиелином и с чуть меньшей — с ганглиозидом GM1. Следовательно, 25-ГХ может участвовать в формировании липидных рафтов и даже вытеснять холестерин из них [113]. Действительно, добавление 25-ГХ к искусственной бислойной мембране (из смеси холестерина и 1-пальмитоил-2-олеоилфосфатидилхолина) ведет к смещению холестерина в сторону водной поверхности и увеличению его доступности для внешних акцепторов, что снижает способность холестерина конденсировать бислой [114]. При этом способность 25-ГХ увеличивать доступность мембранного холестерина зависит от липидного состава и сильнее проявляется в мембранах, содержащих больше ненасыщенных липидов [115]. Сам 25-ГХ способствует формированию микродоменов, обогащенных насыщенными липидами, в искусственных мембранах [116], а также увеличению упорядоченности и снижению текучести мембран нервно-мышечных синапсов [88]. С другой стороны, 25-ГХ, принимая «наклоненную» (по отношению к хвостам фосфолипидов) ориентацию, способен расширять латерально и делать тоньше искусственные бислойные мембраны [117], особенно состоящие из ненасыщенных липидов [118]. Также 25-ГХ может подавлять слияние липидных рафтов в более крупные микродомены в микроглии [14]. Антивирусные свойства 25-ГХ частично связаны с его прямым действием на свойства плазматических мембран, в результате чего подавляется слияние вирусов, в том числе нейротропных, с клетками [119]. Учитывая важность мембранных свойств для протекания множества процессов в нервной системе [14, 56, 120], прямые эффекты 25-ГХ на стабильность липидных рафтов, текучесть и толщину мембран, а также доступность холестерина могут вносить вклад в перестройку нейрональной активности в условиях воспаления. Следует отметить, что эти эффекты 25-ГХ зависят от липидного состава мембран и поэтому могут отличаться в нейронах и глии, а также различных компартаментах клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 25-ГХ, с одной стороны, является важным регулятором гомеостаза холестерина в отдельной взятой клетке, а с другой – может опосредовать влияния воспаления, действуя как паракринный агент или даже системно. Высокая проникающая способность 25-ГХ, а также существование высокоаффинных к 25-ГХ рецепторов, экспрессирующихся в нейронах и глиальных клетках, делают этот окистерин важным модулятором деятельности нервной системы, а фермент СН25Н – потенциальной мишенью для фармакологических интервенций. Продукция 25-ГХ в ответ на повреждения может выполнять нейропротективную роль, способствуя оптимизации синаптической передачи и миелинизации, а также ограничивая нейровоспаление и гибель нейронов. При этом сверхвысокие концентрации 25-ГХ, часто используемые в клеточных исследованиях, могут иметь негативные последствия для функционирования нервной системы. Следовательно, дополнительные ис-

следования должны дать ответ о направленности действия 25-ГХ *in vivo* в норме и патологии, в частности, при нейродегенеративных заболеваниях.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-04-00077 (части 3.1–3.7), а также частично грантов РНФ № 22-25-00396 (части 1 и 2) и № 21-14-00044 (часть 3.8).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Закирьяновой Г.Ф. и проф. Бухараевой Э.А. за обсуждение данного обзора. Работа частично поддержана государственным заданием для ФИЦ Казанского научного центра РАН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petrov, A. M., Kasimov, M. R., and Zefirov, A. L. (2016) Brain cholesterol metabolism and its defects: Linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction, *Acta Naturae*, **8**, 58-73, doi 10.32607/20758251-2016-8-1-58-73.
- Lund, E. G., Kerr, T. A., Sakai, J., Li, W. P., and Russell, D. W. (1998) cDNA cloning of mouse and human cholesterol 25-hydroxylases, polytopic membrane proteins that synthesize a potent oxysterol regulator of lipid metabolism, *J. Biol. Chem.*, **273**, 34316-34327, doi: 10.1074/jbc.273.51.34316.
- Cyster, J. G., Dang, E. V., Reboldi, A., and Yi, T. (2014) 25-Hydroxycholesterols in innate and adaptive immunity, *Nat. Rev. Immunol.*, **14**, 731-743, doi: 10.1038/nri3755.
- Wong, M. Y., Lewis, M., Doherty, J. J., Shi, Y., Cashikar, A. G., et al. (2020) 25-Hydroxycholesterol amplifies microglial IL-1beta production in an apoE isoform-dependent manner, *J. Neuroinflamm.*, **17**, 192, doi: 10.1186/s12974-020-01869-3.
- Kim, S. M., Noh, M. Y., Kim, H., Cheon, S. Y., Lee, K. M., et al. (2017) 25-Hydroxycholesterol is involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis, *Oncotarget*, **8**, 11855-11867, doi: 10.18632/oncotarget.14416.
- Madenspacher, J. H., Morrell, E. D., Gowdy, K. M., McDonald, J. G., Thompson, B. M., et al. (2020) Cholesterol 25-hydroxylase promotes efferocytosis and resolution of lung inflammation, *JCI Insight*, **5**, doi: 10.1172/jci.insight.137189.
- Linsenbardt, A. J., Taylor, A., Emmett, C. M., Doherty, J. J., Krishnan, K., et al. (2014) Different oxysterols have opposing actions at N-methyl-D-aspartate receptors, *Neuropharmacology*, **85**, 232-242, doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.027.
- Pokharel, S. M., Shil, N. K., Gc, J. B., Colburn, Z. T., Tsai, S. Y., et al. (2019) Integrin activation by the lipid molecule 25-hydroxycholesterol induces a proinflammatory response, *Nat. Commun.*, **10**, 1482, doi: 10.1038/s41467-019-09453-x.
- Lappano, R., Recchia, A. G., De Francesco, E. M., Angelone, T., Cerra, M. C., et al. (2011) The cholesterol metabolite 25-hydroxycholesterol activates estrogen receptor alpha-mediated signaling in cancer cells and in cardiomyocytes, *PLoS One*, **6**, e16631, doi: 10.1371/journal.pone.0016631.
- Zakyrganova, G. F., Tsentsevitsky, A. N., Kuznetsova, E. A., and Petrov, A. M. (2021) Immune-related oxysterol modulates neuromuscular transmission via non-genomic liver X receptor-dependent mechanism, *Free Radic Biol. Med.*, **174**, 121-134, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.013.
- Leoni, V., Masterman, T., Patel, P., Meaney, S., Diczfalusy, U., et al. (2003) Side chain oxidized

- oxysterols in cerebrospinal fluid and the integrity of blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers, *J. Lipid Res.*, **44**, 793-799, doi: 10.1194/jlr.M200434-JLR200.
12. Odnoshivkina, U. G., Sytchev, V. I., Starostin, O., and Petrov, A. M. (2019) Brain cholesterol metabolite 24-hydroxycholesterol modulates inotropic responses to beta-adrenoceptor stimulation: The role of NO and phosphodiesterase, *Life Sci.*, **220**, 117-126, doi: 10.1016/j.lfs.2019.01.054.
 13. Liu, S. Y., Aliyari, R., Chikere, K., Li, G., Marsden, M. D., et al. (2013) Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol, *Immunity*, **38**, 92-105, doi: 10.1016/j.immuni.2012.11.005.
 14. Lee, J. H., Han, J. H., Woo, J. H., and Jou, I. (2022) 25-Hydroxycholesterol suppress IFN-gamma-induced inflammation in microglia by disrupting lipid raft formation and caveolin-mediated signaling endosomes, *Free Radic Biol. Med.*, **179**, 252-265, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.017.
 15. Nugent, A. A., Lin, K., van Lengerich, B., Lianoglou, S., Przybyla, L., et al. (2020) TREM2 regulates microglial cholesterol metabolism upon chronic phagocytic challenge, *Neuron*, **105**, 837-854 e839, doi: 10.1016/j.neuron.2019.12.007.
 16. Li, Z., Martin, M., Zhang, J., Huang, H. Y., Bai, L., et al. (2017) Kruppel-like factor 4 regulation of cholesterol-25-hydroxylase and liver X receptor mitigates atherosclerosis susceptibility, *Circulation*, **136**, 1315-1330, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027462.
 17. Gold, E. S., Ramsey, S. A., Sartain, M. J., Selinummi, J., Podolsky, I., et al. (2012) ATF3 protects against atherosclerosis by suppressing 25-hydroxycholesterol-induced lipid body formation, *J. Exp. Med.*, **209**, 807-817, doi: 10.1084/jem.20111202.
 18. Liu, Y., Wei, Z., Ma, X., Yang, X., Chen, Y., et al. (2018) 25-Hydroxycholesterol activates the expression of cholesterol 25-hydroxylase in an LXR-dependent mechanism, *J. Lipid Res.*, **59**, 439-451, doi: 10.1194/jlr.M080440.
 19. Wang, J. H., and Tuohimaa, P. (2006) Regulation of cholesterol 25-hydroxylase expression by vitamin D3 metabolites in human prostate stromal cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**, 720-725, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.156.
 20. Ke, W., Fang, L., Tao, R., Li, Y., Jing, H., et al. (2019) Porcine reproductive and respiratory syndrome virus E protein degrades porcine cholesterol 25-hydroxylase via the ubiquitin-proteasome pathway, *J. Virol.*, **93**, doi: 10.1128/JVI.00767-19.
 21. Diczfalusy, U., Olofsson, K. E., Carlsson, A. M., Gong, M., Golenbock, D. T., et al. (2009) Marked upregulation of cholesterol 25-hydroxylase expression by lipopolysaccharide, *J. Lipid Res.*, **50**, 2258-2264, doi: 10.1194/jlr.M900107-JLR200.
 22. Bauman, D. R., Bitmansour, A. D., McDonald, J. G., Thompson, B. M., Liang, G., et al. (2009) 25-Hydroxycholesterol secreted by macrophages in response to Toll-like receptor activation suppresses immunoglobulin A production, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 16764-16769, doi: 10.1073/pnas.0909142106.
 23. Kaushik, D. K., Gupta, M., Das, S., and Basu, A. (2010) Kruppel-like factor 4, a novel transcription factor regulates microglial activation and subsequent neuroinflammation, *J. Neuroinflamm.*, **7**, 68, doi: 10.1186/1742-2094-7-68.
 24. Liao, X., Sharma, N., Kapadia, F., Zhou, G., Lu, Y., et al. (2011) Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization, *J. Clin. Invest.*, **121**, 2736-2749, doi: 10.1172/JCI45444.
 25. Wen, M., Ye, J., Han, Y., Huang, L., Yang, H., et al. (2018) Hypertonic saline regulates microglial M2 polarization via miR-200b/KLF4 in cerebral edema treatment, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **499**, 345-353, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.161.
 26. Kimura, T., Nada, S., Takegahara, N., Okuno, T., Nojima, S., et al. (2016) Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals, *Nat. Commun.*, **7**, 13130, doi: 10.1038/ncomms13130.
 27. Ofengeim, D., Mazzitelli, S., Ito, Y., DeWitt, J. P., Mifflin, L., et al. (2017) RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, E8788-E8797, doi: 10.1073/pnas.1714175114.
 28. Jang, J., Park, S., Jin Hur, H., Cho, H. J., Hwang, I., et al. (2016) 25-hydroxycholesterol contributes to cerebral inflammation of X-linked adrenoleukodystrophy through activation of the NLRP3 inflammasome, *Nat. Commun.*, **7**, 13129, doi: 10.1038/ncomms13129.
 29. Chitu, V., Biundo, F., Shlager, G. G. L., Park, E. S., Wang, P., et al. (2020) Microglial homeostasis requires balanced CSF-1/CSF-2 receptor signaling, *Cell Rep.*, **30**, 3004-3019.e3005, doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.028.
 30. Dodge, J. C., Yu, J., Sardi, S. P., and Shihabuddin, L. S. (2021) Sterol auto-oxidation adversely affects human motor neuron viability and is a neuropathological feature of amyotrophic lateral sclerosis, *Sci. Rep.*, **11**, 803, doi: 10.1038/s41598-020-80378-y.
 31. Marelli, C., Lamari, F., Rainteau, D., Lafourcade, A., Banneau, G., et al. (2018) Plasma oxysterols: Biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5, *Brain*, **141**, 72-84, doi: 10.1093/brain/awx297.
 32. Tanaka, T., Murakami, K., Bando, Y., Nomura, T., Isonishi, A., et al. (2017) Microglia support ATF3-positive neurons following hypoglossal nerve axotomy, *Neurochem. Int.*, **108**, 332-342, doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.007.
 33. Kim, H., Lee, H. S., Ahn, J. H., Hong, K. S., Jang, J. G., et al. (2021) Lung-selective 25-hydroxycholesterol nanotherapeutics as a suppressor of

- COVID-19-associated cytokine storm, *Nano Today*, **38**, 101149, doi: 10.1016/j.nantod.2021.101149.
34. Johnson, K. A., Morrow, C. J., Knight, G. D., and Scallen, T. J. (1994) *In vivo* formation of 25-hydroxycholesterol from endogenous cholesterol after a single meal, dietary cholesterol challenge, *J. Lipid Res.*, **35**, 2241-2253.
 35. Russo, L., Muir, L., Geletka, L., Delproposto, J., Baker, N., et al. (2020) Cholesterol 25-hydroxylase (CH25H) as a promoter of adipose tissue inflammation in obesity and diabetes, *Mol. Metab.*, **100983**, doi: 10.1016/j.molmet.2020.100983.
 36. Xu, H., Sun, B., Jia, L., Wei, Y., Liao, Z., and Liang, M. (2020) Cloning and characterization of cholesterol 25-hydroxylase (ch25h) from a Marine Teleost, Chinese Tongue Sole (*Cynoglossus semilaevis*), and its gene expressions in response to dietary arachidonic acid, *Front. Marine Sci.*, **6**, doi: 10.3389/fmars.2019.00800.
 37. Ponda, M. P., Liang, Y., Kim, J., Hutt, R., Dowd, K., et al. (2017) A randomized clinical trial in vitamin D-deficient adults comparing replenishment with oral vitamin D3 with narrow-band UV type B light: Effects on cholesterol and the transcriptional profiles of skin and blood, *Am. J. Clin. Nutr.*, **105**, 1230-1238, doi: 10.3945/ajcn.116.150367.
 38. De Oliveira, L. R. C., Mimura, L. A. N., Fraga-Silva, T. F. C., Ishikawa, L. L. W., Fernandes, A. A. H., et al. (2020) Calcitriol prevents neuroinflammation and reduces blood-brain barrier disruption and local macrophage/microglia activation, *Front. Pharmacol.*, **11**, 161, doi: 10.3389/fphar.2020.00161.
 39. Cui, C., Xu, P., Li, G., Qiao, Y., Han, W., et al. (2019) Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system, *Redox Biol.*, **26**, 101295, doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
 40. Honda, A., Miyazaki, T., Ikegami, T., Iwamoto, J., Maeda, T., et al. (2011) Cholesterol 25-hydroxylation activity of CYP3A, *J. Lipid Res.*, **52**, 1509-1516, doi: 10.1194/jlr.M014084.
 41. Meng, Y., Heybrock, S., Neculai, D., and Saftig, P. (2020) Cholesterol handling in lysosomes and beyond, *Trends Cell Biol.*, **30**, 452-466, doi: 10.1016/j.tcb.2020.02.007.
 42. Luo, J., Yang, H., and Song, B. L. (2020) Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 225-245, doi: 10.1038/s41580-019-0190-7.
 43. Ridsdale, A., Denis, M., Gougeon, P. Y., Ngsee, J. K., Presley, J. F., et al. (2006) Cholesterol is required for efficient endoplasmic reticulum-to-Golgi transport of secretory membrane proteins, *Mol. Biol. Cell*, **17**, 1593-1605, doi: 10.1091/mbc.e05-02-0100.
 44. Sever, N., Yang, T., Brown, M. S., Goldstein, J. L., and DeBose-Boyd, R. A. (2003) Accelerated degradation of HMG CoA reductase mediated by binding of insig-1 to its sterol-sensing domain, *Mol. Cell*, **11**, 25-33, doi: 10.1016/s1097-2765(02)00822-5.
 45. Brown, M. S., and Goldstein, J. L. (2009) Cholesterol feedback: From Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL, *J. Lipid Res.*, **50 Suppl**, S15-27, doi: 10.1194/jlr.R800054-JLR200.
 46. Radhakrishnan, A., Ikeda, Y., Kwon, H. J., Brown, M. S., and Goldstein, J. L. (2007) Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: Oxysterols block transport by binding to Insig, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 6511-6518, doi: 10.1073/pnas.0700899104.
 47. Watzl, S., Patankar, J. V., Fauler, G., Nussold, C., Ullen, A., et al. (2013) 25-Hydroxycholesterol regulates cholesterol homeostasis in the murine CATH. a neuronal cell line, *Neurosci. Lett.*, **539**, 16-21, doi: 10.1016/j.neulet.2013.01.014.
 48. Reboldi, A., Dang, E. V., McDonald, J. G., Liang, G., Russell, D. W., et al. (2014) Inflammation. 25-Hydroxycholesterol suppresses interleukin-1-driven inflammation downstream of type I interferon, *Science*, **345**, 679-684, doi: 10.1126/science.1254790.
 49. Zelcer, N., Hong, C., Boyadjian, R., and Tontonoz, P. (2009) LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor, *Science*, **325**, 100-104, doi: 10.1126/science.1168974.
 50. Baldan, A., Bojanic, D. D., and Edwards, P. A. (2009) The ABCs of sterol transport, *J. Lipid Res.*, **50 Suppl**, S80-85, doi: 10.1194/jlr.R800044-JLR200.
 51. Suchanek, M., Hynynen, R., Wohlfahrt, G., Lehto, M., Johansson, M., et al. (2007) The mammalian oxysterol-binding protein-related proteins (ORPs) bind 25-hydroxycholesterol in an evolutionarily conserved pocket, *Biochem. J.*, **405**, 473-480, doi: 10.1042/BJ20070176.
 52. Alpy, F., and Tomasetto, C. (2005) Give lipids a START: The StAR-related lipid transfer (START) domain in mammals, *J. Cell Sci.*, **118**, 2791-2801, doi: 10.1242/jcs.02485.
 53. Abrams, M. E., Johnson, K. A., Perelman, S. S., Zhang, L. S., Endapally, S., et al. (2020) Oxysterols provide innate immunity to bacterial infection by mobilizing cell surface accessible cholesterol, *Nat. Microbiol.*, **5**, 929-942, doi: 10.1038/s41564-020-0701-5.
 54. Meffre, D., Shackelford, G., Hichor, M., Gorgievski, V., Tzavara, E. T., et al. (2015) Liver X receptors alpha and beta promote myelination and remyelination in the cerebellum, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 7587-7592, doi: 10.1073/pnas.1424951112.
 55. Lee, S. D., Priest, C., Bjursell, M., Gao, J., Arneson, D. V., et al. (2019) IDOL regulates systemic energy balance through control of neuronal VLDL expression, *Nat. Metab.*, **1**, 1089-1100, doi: 10.1038/s42255-019-0127-7.
 56. Krivoi, I. I., and Petrov, A. M. (2019) Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, doi: 10.3390/ijms20051046.

57. Petrov, A. M., and Pikuleva, I. A. (2019) Cholesterol 24-Hydroxylation by CYP46A1: Benefits of modulation for brain diseases, *Neurotherapeutics*, **16**, 635-648, doi: 10.1007/s13311-019-00731-6.
58. Izumi, Y., Cashikar, A. G., Krishnan, K., Paul, S. M., Covey, D. F., et al. (2021) A proinflammatory stimulus disrupts hippocampal plasticity and learning via microglial activation and 25-hydroxycholesterol, *J. Neurosci.*, **41**, 10054-10064, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1502-21.2021.
59. Rios, R., Jablonka-Shariff, A., Broberg, C., and Snyder-Warwick, A. K. (2021) Macrophage roles in peripheral nervous system injury and pathology: Allies in neuromuscular junction recovery, *Mol. Cell. Neurosci.*, **111**, 103590, doi: 10.1016/j.mcn.2021.103590.
60. Cao, J., Gan, H., Xiao, H., Chen, H., Jian, D., et al. (2021) Key protein-coding genes related to microglia in immune regulation and inflammatory response induced by epilepsy, *Math. Biosci. Eng.*, **18**, 9563-9578, doi: 10.3934/mbe.2021469.
61. Klejbor, I., Shimshek, D. R., Klimaszewska-Lata, J., Velasco-Estevez, M., Morys, J., et al. (2021) EBI2 is expressed in glial cells in multiple sclerosis lesions, and its knock-out modulates remyelination in the cuprizone model, *Eur. J. Neurosci.*, **54**, 5173-5188, doi: 10.1111/ejn.15359.
62. Rutkowska, A., Shimshek, D. R., Sailer, A. W., and Dev, K. K. (2018) EBI2 regulates pro-inflammatory signalling and cytokine release in astrocytes, *Neuropharmacology*, **133**, 121-128, doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.029.
63. Zhang, Z. J., Jiang, B. C., and Gao, Y. J. (2017) Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain, *Cell. Mol. Life Sci.*, **74**, 3275-3291, doi: 10.1007/s00018-017-2513-1.
64. Skinner, D. D., and Lane, T. E. (2020) CXCR2 signaling and remyelination in preclinical models of demyelination, *DNA Cell Biol.*, **39**, 3-7, doi: 10.1089/dna.2019.5182.
65. Raccosta, L., Fontana, R., Maggioni, D., Lanterna, C., Villablanca, E. J., et al. (2013) The oxysterol-CXCR2 axis plays a key role in the recruitment of tumor-promoting neutrophils, *J. Exp. Med.*, **210**, 1711-1728, doi: 10.1084/jem.20130440.
66. Shida, M., Mikami, T., Tamura, J. I., and Kitagawa, H. (2019) Chondroitin sulfate-D promotes neurite outgrowth by acting as an extracellular ligand for neuronal integrin alphaVbeta3, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **1863**, 1319-1331, doi: 10.1016/j.bbagen.2019.06.004.
67. Gardiner, N. J., Moffatt, S., Fernyhough, P., Humphries, M. J., Streuli, C. H., et al. (2007) Preconditioning injury-induced neurite outgrowth of adult rat sensory neurons on fibronectin is mediated by mobilisation of axonal alpha5 integrin, *Mol. Cell Neurosci.*, **35**, 249-260, doi: 10.1016/j.mcn.2007.02.020.
68. Wakatsuki, S., Araki, T., and Sehara-Fujisawa, A. (2014) Neuregulin-1/glial growth factor stimulates Schwann cell migration by inducing alpha5 beta1 integrin-ErbB2-focal adhesion kinase complex formation, *Genes Cells*, **19**, 66-77, doi: 10.1111/gtc.12108.
69. Cheng, Z., Zhang, Y., Tian, Y., Chen, Y., Ding, F., et al. (2021) Cyr61 promotes Schwann cell proliferation and migration via alphaVbeta3 integrin, *BMC Mol. Cell Biol.*, **22**, 21, doi: 10.1186/s12860-021-00360-y.
70. Lu, C. Y., Santosa, K. B., Jablonka-Shariff, A., Vannucci, B., Fuchs, A., et al. (2020) Macrophage-derived vascular endothelial growth factor-A is integral to neuromuscular junction reinnervation after nerve injury, *J. Neurosci.*, **40**, 9602-9616, doi: 10.1523/jneurosci.1736-20.2020.
71. Fu, Q., Goodrum, J. F., Hayes, C., Hostettler, J. D., Toews, A. D., et al. (1998) Control of cholesterol biosynthesis in Schwann cells, *J. Neurochem.*, **71**, 549-555, doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71020549.x.
72. Makoukji, J., Shackelford, G., Meffre, D., Grenier, J., Liere, P., et al. (2011) Interplay between LXR and Wnt/beta-catenin signaling in the negative regulation of peripheral myelin genes by oxysterols, *J. Neurosci.*, **31**, 9620-9629, doi: 10.1523/jneurosci.0761-11.2011.
73. Kasimov, M. R., Fatkhrahmanova, M. R., Mukhutdinova, K. A., and Petrov, A. M. (2017) 24S-Hydroxycholesterol enhances synaptic vesicle cycling in the mouse neuromuscular junction: Implication of glutamate NMDA receptors and nitric oxide, *Neuropharmacology*, **117**, 61-73, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.030.
74. Wei, X., Nishi, T., Kondou, S., Kimura, H., and Mody, I. (2019) Preferential enhancement of GluN2B-containing native NMDA receptors by the endogenous modulator 24S-hydroxycholesterol in hippocampal neurons, *Neuropharmacology*, **148**, 11-20, doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.028.
75. Sun, M. Y., Taylor, A., Zorumski, C. F., and Mennerick, S. (2017) 24S-hydroxycholesterol and 25-hydroxycholesterol differentially impact hippocampal neuronal survival following oxygen-glucose deprivation, *PLoS One*, **12**, e0174416, doi: 10.1371/journal.pone.0174416.
76. Lin, F., Yao, X., Kong, C., Liu, X., Zhao, Z., et al. (2021) 25-Hydroxycholesterol protecting from cerebral ischemia-reperfusion injury through the inhibition of STING activity, *Aging (Albany NY)*, **13**, 20149-20163, doi: 10.18632/aging.203337.
77. Ullrich, C., Pirchl, M., and Humpel, C. (2010) Effects of cholesterol and its 24S-OH and 25-OH oxysterols on choline acetyltransferase-positive neurons in brain slices, *Pharmacology*, **86**, 15-21, doi: 10.1159/000314333.
78. Chang, J. Y., and Liu, L. Z. (1997) 25-Hydroxycholesterol causes death but does not prevent nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells, *Neurochem. Int.*, **31**, 517-523, doi: 10.1016/s0197-0186(97)00020-x.

79. Olivier, E., Dutot, M., Regazzetti, A., Leguillier, T., Dargere, D., et al. (2016) P2X7-pannexin-1 and amyloid beta-induced oxysterol input in human retinal cell: Role in age-related macular degeneration? *Biochimie*, **127**, 70-78, doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.014.
80. Tajima, N., Xiaoyan, L., Taniguchi, M., and Kato, N. (2019) 24S-hydroxycholesterol alters activity of large-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ (slo1 BK) channel through intercalation into plasma membrane, *Biochim Biophys Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1864**, 1525-1535, doi: 10.1016/j.bbalip.2019.05.010.
81. Phelan, K. D., and Mahler, H. R. (1997) Acute exposure to 25-hydroxy-cholesterol selectively reduces GABA_B and not GABA_A receptor-mediated synaptic inhibition, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **237**, 68-73, doi: 10.1006/bbrc.1997.7070.
82. Ishikawa, T., Yuhanna, I. S., Umetani, J., Lee, W. R., Korach, K. S., et al. (2013) LXRbeta/estrogen receptor-alpha signaling in lipid rafts preserves endothelial integrity, *J. Clin. Invest.*, **123**, 3488-3497, doi: 10.1172/JCI66533.
83. Unsworth, A. J., Flora, G. D., and Gibbins, J. M. (2018) Non-genomic effects of nuclear receptors: Insights from the anucleate platelet, *Cardiovasc. Res.*, **114**, 645-655, doi: 10.1093/cvr/cvy044.
84. Mukhutdinova, K. A., Kasimov, M. R., Giniatullin, A. R., Zakyranova, G. F., and Petrov, A. M. (2018) 24S-hydroxycholesterol suppresses neuromuscular transmission in SOD1(G93A) mice: A possible role of NO and lipid rafts, *Mol. Cell Neurosci.*, **88**, 308-318, doi: 10.1016/j.mcn.2018.03.006.
85. Bigini, P., Steffensen, K. R., Ferrario, A., Diomede, L., Ferrara, G., et al. (2010) Neuropathologic and biochemical changes during disease progression in liver X receptor beta^{-/-} mice, a model of adult neuron disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **69**, 593-605, doi: 10.1097/NEN.0b013e3181df20e1.
86. Hichor, M., Sundaram, V. K., Eid, S. A., Abdel-Rassoul, R., Petit, P. X., et al. (2018) Liver X Receptor exerts a protective effect against the oxidative stress in the peripheral nerve, *Sci. Rep.*, **8**, 2524, doi: 10.1038/s41598-018-20980-3.
87. Abdel-Khalik, J., Yutuc, E., Crick, P. J., Gustafsson, J. A., Warner, M., et al. (2017) Defective cholesterol metabolism in amyotrophic lateral sclerosis, *J. Lipid Res.*, **58**, 267-278, doi: 10.1194/jlr.P071639.
88. Zakyranova, G. F., Giniatullin, A. R., Mukhutdinova, K. A., Kuznetsova, E. A., and Petrov, A. M. (2021) Early differences in membrane properties at the neuromuscular junctions of ALS model mice: Effects of 25-hydroxycholesterol, *Life Sci.*, **273**, 119300, doi: 10.1016/j.lfs.2021.119300.
89. Henriques, A., Croixmarie, V., Priestman, D. A., Rosenbohm, A., Dirrig-Grosch, S., et al. (2015) Amyotrophic lateral sclerosis and denervation alter sphingolipids and up-regulate glucosylceramide synthase, *Hum. Mol. Genet.*, **24**, 7390-7405, doi: 10.1093/hmg/ddv439.
90. Sugita, S., Fleming, L. L., Wood, C., Vaughan, S. K., Gomes, M. P., et al. (2016) VACHT overexpression increases acetylcholine at the synaptic cleft and accelerates aging of neuromuscular junctions, *Skelet. Muscle*, **6**, 31, doi: 10.1186/s13395-016-0105-7.
91. Bryndina, I. G., Shalagina, M. N., Sekunov, A. V., Zefirov, A. L., and Petrov, A. M. (2018) Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse, *Neurosci. Lett.*, **664**, 1-6, doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.009.
92. Petrov, A. M., Shalagina, M. N., Protopopov, V. A., Sergeev, V. G., Ovechkin, S. V., et al. (2019) Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to short-term disuse, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, doi: 10.3390/ijms20194860.
93. Slater, C. R. (2020) "Fragmentation" of NMJs: a sign of degeneration or regeneration? A long journey with many junctions, *Neuroscience*, **439**, 28-40, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.017.
94. Dupuis, L., Corcia, P., Fergani, A., Gonzalez De Aguilar, J. L., Bonnefont-Rousselot, D., et al. (2008) Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis, *Neurology*, **70**, 1004-1009, doi: 10.1212/01.wnl.0000285080.70324.27.
95. Su, X. W., Nandar, W., Neely, E. B., Simmons, Z., and Connor, J. R. (2016) Statins accelerate disease progression and shorten survival in SOD1(G93A) mice, *Muscle Nerve*, **54**, 284-291, doi: 10.1002/mus.25048.
96. Dias, I. H. K., Milic, I., Lip, G. Y. H., Devitt, A., Polidori, M. C., et al. (2018) Simvastatin reduces circulating oxysterol levels in men with hypercholesterolaemia, *Redox Biol.*, **16**, 139-145, doi: 10.1016/j.redox.2018.02.014.
97. Wolf, Y., Boura-Halfon, S., Cortese, N., Haimon, Z., Sar Shalom, H., et al. (2017) Brown-adipose-tissue macrophages control tissue innervation and homeostatic energy expenditure, *Nat. Immunol.*, **18**, 665-674, doi: 10.1038/ni.3746.
98. Limbad, C., Doi, R., McGirr, J., Ciotlos, S., Perez, K., et al. (2022) Senolysis induced by 25-hydroxycholesterol targets CRYAB in multiple cell types, *iScience*, **25**, 103848, doi: 10.1016/j.isci.2022.103848.
99. Dong, Z., He, F., Yan, X., Xing, Y., Lei, Y., et al. (2022) Hepatic reduction in cholesterol 25-hydroxylase aggravates diet-induced steatosis, *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, **13**, 1161-1179, doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.018.
100. Mukhutdinova, K. A., Kasimov, M. R., Zakyranova, G. F., Gumerova, M. R., and Petrov, A. M. (2019) Oxysterol modulates neurotransmission via liver-X receptor/NO synthase-dependent pathway at the mouse neuromuscular junctions, *Neuropharmacology*, **150**, 70-79, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.018.

101. Tyganov, S. A., Mochalova, E., Belova, S., Sharlo, K., Rozhkov, S., et al. (2021) Plantar mechanical stimulation attenuates protein synthesis decline in disused skeletal muscle via modulation of nitric oxide level, *Sci. Rep.*, **11**, 9806, doi: 10.1038/s41598-021-89362-6.
102. Tyganov, S. A., Mochalova, E. P., Melnikov, I. Y., Vikhlyantsev, I. M., Ulanova, A. D., et al. (2021) NOS-dependent effects of plantar mechanical stimulation on mechanical characteristics and cytoskeletal proteins in rat soleus muscle during hindlimb suspension, *FASEB. J.*, **35**, e21905, doi: 10.1096/fj.202100783R.
103. Petrov, A. M., Kravtsova, V. V., Matchkov, V. V., Vasiliev, A. N., Zefirov, A. L., et al. (2017) Membrane lipid rafts are disturbed in the response of rat skeletal muscle to short-term disuse, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **312**, C627-C637, doi: 10.1152/ajpcell.00365.2016.
104. Clements, L., and Harvey, J. (2020) Activation of oestrogen receptor alpha induces a novel form of LTP at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses, *Br. J. Pharmacol.*, **177**, 642-655, doi: 10.1111/bph.14880.
105. Brooks, S. W., Dykes, A. C., and Schreurs, B. G. (2017) A high-cholesterol diet increases 27-hydroxycholesterol and modifies estrogen receptor expression and neurodegeneration in rabbit hippocampus, *J. Alzheimer's Dis.*, **56**, 185-196, doi: 10.3233/JAD-160725.
106. Jetten, A. M., Takeda, Y., Slominski, A., and Kang, H. S. (2018) Retinoic acid-related Orphan Receptor gamma (RORgamma): Connecting sterol metabolism to regulation of the immune system and autoimmune disease, *Curr. Opin. Toxicol.*, **8**, 66-80, doi: 10.1016/j.cotox.2018.01.005.
107. Solt, L. A., Griffin, P. R., and Burris, T. P. (2010) Ligand regulation of retinoic acid receptor-related orphan receptors: Implications for development of novel therapeutics, *Curr. Opin. Lipidol.*, **21**, 204-211, doi: 10.1097/MOL.0b013e328338ca18.
108. Journiac, N., Jolly, S., Jarvis, C., Gautheron, V., Rogard, M., et al. (2009) The nuclear receptor ROR(alpha) exerts a bi-directional regulation of IL-6 in resting and reactive astrocytes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 21365-21370, doi: 10.1073/pnas.0911782106.
109. Schaeren-Wiemers, N., Andre, E., Kapfhammer, J. P., and Becker-Andre, M. (1997) The expression pattern of the orphan nuclear receptor RORbeta in the developing and adult rat nervous system suggests a role in the processing of sensory information and in circadian rhythm, *Eur. J. Neurosci.*, **9**, 2687-2701, doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01698.x.
110. Kasimov, M. R., Zakyrganova, G. F., Giniatullin, A. R., Zefirov, A. L., and Petrov, A. M. (2016) Similar oxysterols may lead to opposite effects on synaptic transmission: Olesoxime versus 5alpha-cholestan-3-one at the frog neuromuscular junction, *Biochim. Biophys. Acta*, **1861**, 606-616, doi: 10.1016/j.bbali.2016.04.010.
111. Kasimov, M. R., Giniatullin, A. R., Zefirov, A. L., and Petrov, A. M. (2015) Effects of 5alpha-cholestan-3-one on the synaptic vesicle cycle at the mouse neuromuscular junction, *Biochim. Biophys. Acta*, **1851**, 674-685, doi: 10.1016/j.bbali.2015.02.012.
112. Petrov, A. M., Mast, N., Li, Y., Denker, J., and Pikuleva, I. A. (2020) Brain sterol flux mediated by cytochrome P450 46A1 affects membrane properties and membrane-dependent processes, *Brain Commun.*, **2**, doi: 10.1093/braincomms/fcaa043.
113. Kobierski, J., Wnetrzak, A., Chachaj-Brekiesz, A., Filiczowska, A., Petelska, A. D., et al. (2021) How the replacement of cholesterol by 25-hydroxycholesterol affects the interactions with sphingolipids: The Langmuir Monolayer Study complemented with theoretical calculations, *J. R. Soc. Interface*, **18**, 20210050, doi: 10.1098/rsif.2021.0050.
114. Olsen, B. N., Schlesinger, P. H., Ory, D. S., and Baker, N. A. (2011) 25-Hydroxycholesterol increases the availability of cholesterol in phospholipid membranes, *Biophys. J.*, **100**, 948-956, doi: 10.1016/j.bpj.2010.12.3728.
115. Bielska, A. A., Olsen, B. N., Gale, S. E., Mydock-McGrane, L., Krishnan, K., et al. (2014) Side-chain oxysterols modulate cholesterol accessibility through membrane remodeling, *Biochemistry*, **53**, 3042-3051, doi: 10.1021/bi5000096.
116. Xu, X., and London, E. (2000) The effect of sterol structure on membrane lipid domains reveals how cholesterol can induce lipid domain formation, *Biochemistry*, **39**, 843-849, doi: 10.1021/bi992543v.
117. Olsen, B. N., Schlesinger, P. H., and Baker, N. A. (2009) Perturbations of membrane structure by cholesterol and cholesterol derivatives are determined by sterol orientation, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4854-4865, doi: 10.1021/ja8095224.
118. Domingues, M. M., Gomes, B., Hollmann, A., and Santos, N. C. (2021) 25-hydroxycholesterol effect on membrane structure and mechanical properties, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, doi: 10.3390/ijms22052574.
119. Gomes, B., Goncalves, S., Disalvo, A., Hollmann, A., and Santos, N. C. (2018) Effect of 25-hydroxycholesterol in viral membrane fusion: Insights on HIV inhibition, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1860**, 1171-1178, doi: 10.1016/j.bbame.2018.02.001.
120. Sibarov, D. A., Poguzhelskaya, E. E., and Antonov, S. M. (2018) Downregulation of calcium-dependent NMDA receptor desensitization by sodium-calcium exchangers: A role of membrane cholesterol, *BMC Neurosci.*, **19**, 73, doi: 10.1186/s12868-018-0475-3.

25-HYDROXYCHOLESTEROL AS A SIGNALING MOLECULE IN THE NERVE SYSTEM

Review

U. G. Odnoshivkina^{1,2#}, E. A. Kuznetsova^{1#}, and A. M. Petrov^{1,2*}

¹ *Laboratory of Biophysics of Synaptic Processes, Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC "Kazan Scientific Center of RAS", 420111 Kazan, Russia; e-mail: alexey.petrov@kazangmu.ru*

² *Kazan State Medical University, 420012 Kazan, Russia*

Cholesterol is an essential component of plasma membranes and precursor of biological active compounds, including hydroxycholesterols (HCs). HCs regulate cellular homeostasis of cholesterol and they, passing across membrane and vascular barriers, can act distantly as para- and endocrine agents. A small amount of 25-HC is produced in endoplasmic reticulum of most cells, where it serves as a potent regulator of cholesterol synthesis, its intracellular transport and storage. Production of 25-HC is greatly increased in macrophages, dendrite cells and microglia during triggering inflammatory reactions. Also, a synthesis of 25-HC can be upregulated at some neurological disorders, such as Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis, spastic paraplegia type 5 and X-linked adrenoleukodystrophy. However, it is unclear whether 25-HC aggravates the pathologies or has protective properties. Molecular targets for 25-HC are several transcriptional factors (LX-receptors, SREBP2, ROR), G-protein coupled receptor (GPR183), ion channels (NMDA-receptors, SLO1), adhesive molecules ($\alpha 5\beta 1$ and $\alpha v\beta 3$ integrins), and oxysterol-binding proteins. The diversity of 25-HC binding proteins points to the ability of the HC to affect many physiological and pathological processes. In the current review, we focused on the regulation of 25-HC production and its universal role in control of cellular cholesterol homeostasis, as well as the effects of 25-HC as a signaling molecule mediating an influence of inflammation on the processes in neuromuscular system and brain. Based on evidences collected, it can be considered that 25-HC prevents accumulation of cellular cholesterol and serves as a potent modulator of neuroinflammation, synaptic transmission and myelination. Its enhanced production in response to a broad range of "injuries" can have a protective role, decreasing neuronal loss. Although, an "overdose" of 25-HC might exert neurotoxic effects.

Keywords: cholesterol, 25-hydroxycholesterol, liver X receptors, NMDA receptors, synaptic transmission, neuroinflammation, microglia