

ОБЗОРЫ

© Терехина О.Л., Кирова Ю.И., 2023
УДК 612.013.1:616.831-002:547.461.4

Терехина О.Л., Кирова Ю.И.

Анализ причин и подходов к регуляции цитотоксического состояния микроглии стареющего мозга

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

С момента эпохального открытия микроглии Пио дель Рио Ортегой минуло столетие многоплановых исследований, которые подтвердили гениально предсказанные испанским гистологом свойства и функции микроглиальных клеток. Однако причины возрастзависимого снижения гомеостатического/репаративного потенциала микроглии, также как подходы к модуляции цитотоксического состояния микроглии стареющего мозга остаются нерешенными вопросами на текущем этапе развития нейробиологии, в то время как возраст-ассоциированные нейровоспаление, нейродегенерация и нейродисфункция представляют собой угрожающий вызов современному «стареющему» социуму. **Цель обзора** – анализ представлений о причинах развития дистрофического/старческого фенотипа микроглии и подходов к увеличению ее нейрорепаративного потенциала в стареющем мозге. В работе обсуждаются прогрессирующая с возрастом глюкокортикоидная гиперпродукция и недостаточность про-разрешающих/про-анаболических факторов как ведущие механизмы в развитии возрастных дистрофических изменений микроглии.

Ключевые слова: микроглия; нейровоспаление; старение; гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; проразрешающие/проанаболические факторы

Для цитирования: Терехина О.Л., Кирова Ю.И. Анализ причин и подходов к регуляции цитотоксического состояния микроглии стареющего мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 94-109. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.94-109

Участие авторов: Концепция – Кирова Ю.И.; сбор и обработка материала – Кирова Ю.И., Терехина О.Л.; написание текста – Кирова Ю.И., Терехина О.Л. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Кирова Юлия Игоревна, e-mail: bioenerg@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.01.2023

Принята к печати 26.01.2023

Опубликована 17.03.2023

Terekhina O.L., Kirova Y.I.

Analysis of the causes and approaches to the regulation of the cytotoxic state of microglia in the aging brain

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Since the epoch-making discovery of microglia by Pio del Rio Ortega, a century of multifaceted studies has passed, which confirmed the properties and functions of microglial cells ingeniously predicted by the Spanish histologist. However, the reasons for the steady age-dependent decrease in the homeostatic/repairative potential of microglia, as well as approaches to modulating the cytotoxic state of microglia in the aging brain, remain unresolved issues at the current state of neurobiology, while age-associated neuroinflammation, neurodegeneration and neurodysfunction represent a threatening challenge to the modern “aging” society. **The aim** of this review was to analyze the ideas about the causes for the development of the microglia dystrophic/senescent phenotype of microglia and approaches to enhancing its neuroreparative potential in the aging brain. The authors discussed the age-related progression of glucocorticoid hyperproduction and the shortage of pro-resolving/pro-anabolic factors as the leading mechanisms in the development of age-related dystrophic changes in microglia.

Keywords: microglia; neuroinflammation; aging; hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivation; pro-resolving/pro-anabolic factors

For citation: Terekhina O.L., Kirova Y.I. Analysis of the causes and approaches to the regulation of the cytotoxic state of microglia in the aging brain. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(1): 94-109. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.94-109

Author's contribution: the concept – Kirova Y.I.; collection and processing of material – Kirova Y.I., Terekhina O.L.; writing the text – Kirova Y.I. Terekhina O.L. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Yuliya I. Kirova**, Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher, Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation, e-mail: bioenerg@mail.ru

Information about the authors:

Terekhina O.L., <https://orcid.org/0000-0001-5128-1912>

Kirova Yu.I., <https://orcid.org/0000-0002-2436-3661>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09.01.2023

Accepted 26.01.2023

Published 17.03.2023

Список сокращений:

АКТГ – адренкортикотропный гормон
 АР – андрогеновый рецептор
 АФК – активные формы кислорода
 БА – болезнь Альцгеймера
 ГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
 ГК – глюкокортикоидные гормоны
 ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
 ГР – глюкокортикоидный рецептор
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 КГМ – кора головного мозга
 КРГ – кортикотропин рилизинг гормон
 ЛПС – липополисахарид
 МР – минералокортикоидный рецептор
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
 ПОМК – проопиомеланокортин
 ПР – прогестероновый рецептор
 ТР – рецептор тиреоидных гормонов
 ЦНС – центральная нервная система
 ЦОГ – циклооксигеназа
 ЭР – эстрогеновый рецептор
 AMPAR – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
 AP-1 – activating protein-1
 APP – amyloid-beta precursor protein
 ARE – androgen response element
 ATP5A – ATP synthase alpha chain
 А β – amyloid beta
 BACE1 – beta-site APP-cleaving enzyme 1
 BDNF – brain-derived neurotrophic factor
 COX2 – cytochrome c oxidase subunit II
 cyt b – cytochrome b

ERR – estrogen related receptor
 FGF – fibroblast growth factor
 GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
 GRE – glucocorticoid response elements
 GSTM – glutathione S transferase
 HIF – hypoxia-inducible factor
 Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1
 IFN – interferon
 IGF – insulin-like growth factor
 I κ B α – nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
 IL – interleukin
 iNOS – inducible nitric oxide synthase
 IRF – interferon regulatory factor
 NDUFB2 – NADH dehydrogenase [ubiquinone] flavoprotein 2
 NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
 NMDAR – N-methyl-D-aspartate receptor
 NOX – NADPH oxidase
 NRF – nuclear respiratory factor
 PDGF – platelet-derived growth factor
 PGC-1 α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha
 PGE2 – prostaglandin E2
 PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors
 RXR – retinoid X receptor
 SASP – senescence-associated secretory phenotype
 SDHA – a flavochrome subunit of succinate dehydrogenase
 SOD – superoxide dismutase
 STAT – signal transducer and activator of transcription
 TFAM – mitochondrial transcription factor A
 TGF – transforming growth factor
 TLR – toll-like receptor

TNF – tumor necrosis factor

TREM – triggering receptor expressed on myeloid cells

VEGF – vascular endothelial growth factor

Введение

Проблема персистирующего старческого системного воспаления, провоцирующего и потенцирующего развитие возраст-ассоциированных заболеваний, связана с недостаточным пониманием причин и механизмов этого явления, получившего в англоязычной литературе выразительное определение «inflammaging», закрепившее прочную связь между старением и воспалением. Хроническое нейровоспаление, прогрессирующее от пожилого к старческому возрасту, представляет собой главный патогенетический механизм нейрокогнитивных нарушений и нейродегенерации. Обзор посвящен анализу новейших и более ранних представлений о причинах развития воспалительно-дегенеративных изменений центральной нервной системы (ЦНС) при старении организма, обсуждаются провоспалительные и атрофогенные эффекты хронической гиперпродукции глюкокортикоидов в стареющем организме.

В работе освещается новое «про-разрешающее» направление (resolving pharmacology) в фармакологической коррекции старческого хронического нейровоспаления, обосновывается необходимость критического пересмотра допустимости применения глюкокортикоидной терапии в пожилом и старческом возрасте.

Были использованы следующие интернет-ресурсы и базы данных: PubMed, PubMed Central, MEDLINE, Google, Medline Complete, elibrary.ru. Проанализированы 185 статей, отобранные по ключевым словам: нейровоспаление, стареющая микроглия, гомеостатический/провоспалительный/противовоспалительный микроглиальные фенотипы, проразрешающие факторы, нейростероиды, глюкокортикоиды, ядерные рецепторы, противовоспалительная терапия.

1. Микроглия в регуляции церебрального гомеостаза, иммунных ответов и стресс-реакций.

Микроглиоциты – резидентные макрофаги ЦНС – происходят от примитивных гемопоэтических предшественников желточного мешка, колонизирующих нервную ткань в раннем эмбриональном периоде до формирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Микроглиоциты подобно другим мононуклеарным фагоцитам костномозгового происхождения (моноциты, макрофаги, дендритные клетки) способны мигрировать, фагоцитировать, презентировать антиген, однако обладают рядом уникальных черт, обусловленных их эмбриональным происхождением [1].

Микроглиоциты представляют собой доминирующую популяцию иммунных клеток ЦНС. Другие типы иммунных клеток в паренхиме мозга в физиологических условиях не представлены, что обеспечивается ГЭБ и глиальной продукцией иммуносупрессорного цитокина TGF- β 1 (transforming growth factor), инициирующего апоптоз высокоспециализированных иммунных клеток (лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов), но не микроглиоцитов, представляющих собой популяцию макрофагов с наиболее подавленным иммунофенотипом [2].

Незрелое состояние микроглиальных клеток, отличающее их от макрофагов и дендритных клеток костномозгового происхождения, проявляется низкой экспрессией белков главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса II и костимулирующих молекул, ослабленной антигенпрезентирующей функцией и ограниченной способностью к активации Т-клеток, что предотвращает развитие аутоиммунной реакции, вызванной презентацией гликолипидных аутоантигенов ЦНС. В частности, индукция *in vitro* дифференцировки моноцитов в зрелые антиген-представляющие дендритные клетки достигается воздействием GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IL-4 (interleukin 4) и ЛПС (липолисахарид), а микроглия в тех же условиях снижает экспрессию белков ГКГ класса II и формирует макрофагоподобный фенотип, экспрессирующий противовоспалительный IL-10 [3].

Гомеостатическая (покоящаяся, надзорная, разветвленная) микроглия выявляется в здоровом мозге, характеризуется развитием тонких подвижных сильно разветвленных отростков, обследующих микроокружение на наличие сигналов клеточного повреждения и инфекционной инвазии. Покоящаяся микроглия поддерживает тканевой гомеостаз за счет продукции нейротрофических факторов (IGF1/2, insulin-like growth factor 1/2; FGF2, fibroblast growth factor 2; BDNF, brain derived neurotrophic factor; PDGF, platelet-derived growth factor) и иммуносупрессорного цитокина TGF- β 1, способствует выживанию и созреванию клеток-предшественников нейронов и олигодендроцитов. При фармакологическом истощении микроглии в развивающемся мозге увеличивается количество гибнущих нейронов и клеточного дебриса [4].

В формировании разветвленного микроглиального фенотипа определяющую роль играют астроци-

тарные сигналы. Астроциты, как основные стероидогенные клетки ЦНС, продуцируют нейроактивные стероиды (прогестерон, эстрадиол, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон), которые являются наиболее мощными эндогенными модуляторами клеток микроглии и способны через активацию специфических ядерных рецепторов ограничивать микроглиальную реактивность, индуцировать рост отростков и увеличивать экспрессию микроглией нейротрофинов [5]. При культивировании в стандартных условиях микроглия приобретает амeboидную форму, но при совместном культивировании с астроцитами демонстрирует разветвленную морфологию [6]. Разветвленное строение приобретают моноциты крови в присутствии астроцитов, однако они не формируют транскриптом идентичный микроглии зародышевого происхождения и могут быть определены как микроглиально-подобные клетки (microglia-like cells). Истинная микроглия характеризуется активацией специфических генов (*Sall1*, *P2ry12*, *Tmem119*), которые не экспрессируются у микроглиально-подобных клеток моноцитарного происхождения [2]. Транскрипционный фактор *Sall1* (Spalt-Like transcription factor 1) признан критически значимым для поддержания фенотипа покоящейся микроглии с подавленными генами воспалительного ответа, в то время как микроглиально-подобные клетки моноцитарного происхождения, обладая сходной с микроглией разветвленной морфологией, характеризуются большей степенью активации про-воспалительных генов [7].

Гомеостатическая микроглия осуществляет иммунологическую функцию синаптического ремоделирования посредством частичного фагоцитоза (трогоцитоз) малоактивных синапсов, дендритных шипов, дендритов небольшого размера и чрезмерно разветвленных аксонов. Микроглия устраняет преимущественно возбуждающие глутаматергические синапсы, ограничивая возбудимость нейронов и глутаматную токсичность, провоцирующую нейровоспаление [8].

Микроглия эффективнее чем моноцитарные макрофаги фагоцитирует фрагменты миелина, причем провоспалительные цитокины TNF- α и IFN- γ способствуют микроглиальному фагоцитозу миелина, в то время как у макрофагов моноцитарного происхождения тормозят. Микроглия фагоцитирует апоптотические клетки в ЦНС. Компоненты апоптотических клеток служат лигандами микроглиальному рецептору TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2), активирующему фагоцитоз и ингибирующему воспалительную активацию микроглии [9].

Гомеостатический фенотип микроглии контролируется нейронами и астроглией. Нейроны конститутивно экспрессируют сигналы «выключения» («off» signals), ингибирующие активацию микроглии и формирующие иммуносупрессивную среду в ЦНС. Наиболее полно охарактеризованы нейрональные гликопротеины CD200, CD47 и микроРНК-124-3p [10]. Ключевая роль в поддержании гомеостатического состояния микроглии отводится астроглиальным нейростероидам (прогестерон, эстрадиол, дегидроэпиандростерон, тестостерон), поскольку возрастное снижение продукции половых гормонов астроцитами и гонадами провоцирует устойчивую провоспалительную активацию микроглии в стареющем мозге [5].

Микроглия подобно другим тканевым макрофагам проявляет фенотипическую пластичность, способность активироваться в зависимости от сигналов микроокружения. Провоспалительная активация микроглии развивается в течение нескольких минут после травмы или воздействия инфекционных агентов, что приводит к быстрому изменению экспрессии генов, морфологической и функциональной трансформации [1, 6].

Провоспалительный (цитотоксический) M1-фенотип микроглии характеризуется увеличенным клеточным телом (микроглиальная гипертрофия), короткими расширенными слаборазветвленными отростками. M1-микроглия проявляет цитотоксичность, высокую миграционную и пролиферативную активность. Главными функциями M1-микроглии являются иммуностимулирующая (рекрутинг и активация периферических иммуноцитов), бактерицидная, антигенпрезентирующая [1].

Провоспалительный M1-фенотип микроглии формируется после вирусной/бактериальной инвазии, травмы, гипоксии, ишемии, стресса. Триггерными сигналами к M1-активации являются инфекционные антигены, белки и нуклеиновые кислоты поврежденных клеток, АТФ, глутамат, провоспалительные цитокины IFN- γ (interferon γ), TNF- α (tumor necrosis factor α), IL-1. Микроглиальный рецептор TLR4 (toll-like receptor 4) распознает бактериальные антигены, пуриновые рецепторы (P2X4, P2X7, P2Y6, P2Y12) – АТФ, TLR2/4 – белки теплового шока, TLR9 – ДНК. Активация ионотропных AMPAR (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) и метаботропных (mGluR2, mGluR3) глутаматных рецепторов вызывает провоспалительную M1-активацию микроглии [1, 11].

Молекулярный механизм M1-поляризации микроглии заключается в активации транскрипцион-

ных факторов NF- κ B (nuclear factor κ B) и HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), отвечающих за инициацию и развитие воспалительной реакции. NF- κ B активирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), iNOS (inducible NO synthase), хемокинов, матриксных металлопротеиназ [12]. NF- κ B активирует экспрессию гена *HIF-1 α* , координирующего метаболическое репрограммирование микроглии, подавление митохондриогенеза и окислительного фосфорилирования, переход к гликолитической анаэробной энергопродукции, что необходимо для генерации активированной микроглией цитотоксичных активных форм кислорода (АФК). HIF-1 является не только главным регулятором механизмов адаптации к гипоксии, но и механизмов воспаления, играет критическую роль в воспалительной поляризации макрофагов [13]. Делеция HIF-1 α в макрофагах приводит к нарушению их миграционной активности. HIF-1 активирует экспрессию генов хемокиновых рецепторов (CXCR1, CXCR4), TLR4, iNOS, NOX2 (NADPH oxidase), MMP-1 (matrix metalloproteinase 1), провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), способных через рецептор-опосредованные пути активировать NF- κ B. NF- κ B, наиболее значимый в развитии воспалительных и иммунных ответов транскрипционный фактор, является, подобно HIF-1 α , гипоксическим, поскольку в его инактивации задействованы O₂-зависимые пролилгидроксилазы. Гипоксия тесно связана с воспалением (воспалительная гипоксия) в связи с повышенным потреблением кислорода провоспалительно поляризованными макрофагами, генерирующими в НАДФН-оксидазной реакции супероксидный радикал [13, 14].

Таким образом, гипоксия провоцирует и потенцирует механизмы воспаления. Уже однократное гипоксическое воздействие (7% O₂, 24 ч) вызывает увеличение экспрессии маркеров M1-фенотипа микроглии (Iba1, CD86, TNF- α , IL-6, CCL2, CCL3) и снижение содержания маркеров противовоспалительного фенотипа M2 (аргиназа 1, CD206, IL-4, IL-10) у мышей дикого типа [15]. В культивируемой первичной микроглии после однократной 3-часовой гипоксии выявляется увеличение уровня мРНК iNOS, TNF- α , IL-1 β (маркеры M1-фенотипа), снижение Tmem2 и Arg-1 (маркеры M2-фенотипа) [16]. Хроническая интервальная гипоксия (чередующиеся 2-минутные эпизоды гипоксии (10,5% O₂) и нормоксии (21% O₂) в течение 8 ч в сутки; 14 сут) увеличивает экспрессию TNF- α , IL-1 β , IL-6, ЦОГ2 (циклооксигеназа), TLR-4 микроглией крыс [17].

Стрессовые воздействия (острый, субхронический, хронический стресс) вызывают типичные для M1 фенотипа микроглии морфологические изменения, повышенную экспрессию молекул ГКГ II, TLR4, провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, CCL2), снижение экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10. Сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов сохраняется в микроглии не менее 24 сут после стресса. Ключевую роль в формировании стресс-индуцированного провоспалительного состояния микроглии играют глутаматергическая, норадренергическая и глюкокортикоидная сигнальные системы, активация которых запускается стрессорами [18].

Глутаматная сигнализация при стрессе активируется мгновенно, происходит выброс глутамата, активация ионотропных глутаматных NMDA-рецепторов, возбуждение глутаматергических нейронов. При этом быстрый массивированный вход ионов кальция в нейроны вызывает активацию Ca²⁺-зависимых оксидаз, каспаз, фосфолипаз, что сопровождается увеличением потребления кислорода, изменением паттерна экспрессируемых генов и снижением экспрессии нейрональных иммуносупрессивных сигналов, таких как CD200, TGF- β , выключающих иммунофенотип микроглии. Более того, при стрессе гиперактивированные нейроны секретируют во внеклеточную среду адениловые нуклеотиды, которые через активацию пуриновых рецепторов вызывают провоспалительную поляризацию микроглии. Глутамат/NMDAR сигнализация имеет ключевое значение в увеличении микроглиальной продукции TNF- α при стрессе [18, 19].

При стрессе уровень норадреналина значительно повышается в разных областях мозга, включая кору, гипоталамус, гиппокамп, миндалину. Высокие концентрации норадреналина активируют α 2-адренорецепторы микроглии, связанные с Gi/o-белками, ингибирующими аденилатциклазу и сопряженные противовоспалительные сигнальные пути [20].

Глюкокортикоиды (ГК) – конечные гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы – связываются с высоким сродством с минералокортикоидными рецепторами (МР) (Kd=0,5 нМ) и с меньшим сродством с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) (Kd=5,0 нМ), что приводит в состоянии покоя к насыщению 80% МР и 10% ГР, а при стрессе – к их полному насыщению. ГР оказывают противовоспалительное влияние на микроглию, напрямую в виде мономера взаимодействуя с ДНК-связанными провоспалительными факторами транскрипции, такими как NF- κ B, AP1 (activator protein 1), IRF (interferon

regulatory factor), STAT (signal transducer and activator of transcription), и подавляя их активность (транспрессия по механизму белок-белкового взаимодействия) [21]. ГР в виде гомодимеров/гомотетрамеров связываются с GRE (glucocorticoid response element) ДНК, активируют экспрессию генов, противодействующих сигналам воспаления: липокортина I, ингибитора NF- κ B (I κ B α), IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , MAPK-фосфатазы 1 [22]. ГК признаются критически значимыми физиологическими ограничителями активации микроглии в низких и средних концентрациях (0,2-0,6 мкМ), а более высокие уровни ГК (1 мкМ) при продолжительном стрессе (7 дней и более) потенцируют экспрессию микроглией провоспалительных цитокинов, что связано со способностью ГР усиливать экспрессию, фосфорилирование и активацию нейрональных и микроглиальных NMDAR и AMPAR, потенцируя провоспалительную глутаматную сигнализацию [23]. Воспалительные микроглиальные цитокины IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- α вызывают секрецию кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ), способствуют устойчивой активации ГГН-оси, повышению уровня циркулирующих ГК и стресс-реактивности организма [24].

Противовоспалительный (проразрешающий, иммунорегуляторный, репаративный) M2-фенотип микроглии отличается от M1-фенотипа крупными размерами, амебoidalной формой, высокой фагоцитарной активностью, секрецией противовоспалительных цитокинов (TGF- β , IL-10), ростовых факторов (VEGF α , PDGFA), нейротрофинов (BDNF, FGF2), что способствует ангиогенезу, нейрогенезу, митохондрио- и синаптогенезу [4, 12]. Главная функция M2-микроглии заключается в разрешении воспаления и репарации ткани. M2-фенотип индуцируется гормонами противовоспалительного действия (ГК, половые и тиреоидные гормоны), нейротрансмиттерами (γ -аминомасляная кислота, норадреналин, ацетилхолин), противовоспалительными цитокинами (TGF- β 1, IL-4, IL-10, IL-13), метаболитами (аденозин, лактат, итаконат), производными полиненасыщенных жирных кислот (липоксисины, резольвины, протектины, марезины), фагоцитируемыми апоптотическими клетками, аннексином A1 (липокортин) [25].

В развитии противовоспалительной M2-поляризации микроглии/макрофагов ключевым молекулярным механизмом является переход клеток от анаэробной гликолитической энергопродукции к высокоэффективной аэробной митохондриальной энергопродукции. Это метаболическое перепрограммирование регулируется несколькими факторами транскрипции: NRF1/2 (nucle-

ar respiratory factor), PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor) и ERR α (estrogen receptor related receptor). NRF1/2 активируют экспрессию свыше 70% ферментов дыхательной цепи митохондрий и TFAM (transcription factor A of mitochondria), PPAR γ индуцирует экспрессию ферментов окисления высших жирных кислот, ERR α активирует экспрессию генов NRF1/2, PPAR γ , а также антиоксидантных ферментов и ангиогенных факторов, что необходимо для поддержания кислородного обеспечения окислительного фосфорилирования в митохондриях. PPAR γ и ERR α , подобно ГР, подавляют активность NF- κ B, снижают экспрессию TNF- α , IL-1, IL-6, iNOS, MMP9 и, тем самым, вовлекаются в механизмы ограничения воспалительной реакции [26, 27, 28]. Важно отметить, что PPAR γ обладает широкой субстратной специфичностью, активируется полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), их производными (липоксисины, резольвины, протектины, марезины) и, таким образом, опосредует эффекты обширной группы липидных регуляторов разрешения воспаления. Лиганды PPAR γ индуцируют гены IL-13, Arg-1, CD206, CD36 противовоспалительного M2-фенотипа макрофагов [27]. Важно отметить, что активность рассматриваемых проразрешающих факторов транскрипции (PPAR γ , ERR α , NRF1/2) проявляется в присутствии транскрипционного коактиватора PGC-1 α (peroxisome-proliferator activated receptor 1 alpha) [29]. PGC-1 α необходим для альтернативной M2-активации макрофагов. При возрастном снижении экспрессии PGC-1 α происходит неконтролируемая прогрессия воспаления, системное повышение уровня провоспалительных факторов даже в отсутствии провоцирующих провоспалительных факторов [30].

Таким образом, морфофункциональное состояние (фенотип) микроглии определяется влиянием сложной совокупности регуляторных факторов и, в конечном итоге, соотношением провоспалительных и противовоспалительных сигналов. Старение организма характеризуется прогрессирующим дефицитом ключевых проанаболических/ проразрешающих гормонов (половые, тиреоидные гормоны). Гиперпродукция ГК при старении организма ответственна за дистрофические (дегенеративные) изменения на организменном, тканевом и клеточном уровне, в частности формирование дистрофического фенотипа нейронов (утрата дендритов и синаптических шипов), астроцитов и микроглии в стареющем мозге [31, 32].

2. Микроглия в контексте глюкокортикоидной гипотезы старения мозга. Структурно-функциональные особенности микроглии стареющего мозга остаются малоизученными, также как причины развития ми-

крогиальной цитотоксичности, дистрофических изменений, снижения репаративного потенциала, определяющих прогрессию возрастного нейровоспаления и неврологической дисфункции [33].

Популяция микроглии в стареющем мозге морфологически и функционально гетерогенна, представлена гомеостатическим/разветвленным фенотипом, M1-провоспалительным и специфическим для старческого мозга дистрофическим фенотипом. M1-реактивная и дистрофическая микроглия количественно увеличиваются в гиппокампе, префронтальной и лобной коре в процессе старения [34]. Впервые дистрофическая микроглия была описана в 2004 г. у здоровых пожилых людей и определена как фенотип стареющей микроглии. В последующих работах было показано, что количество дистрофически измененной микроглии в нормально стареющем мозге минимально (не более 9% микроглиальных клеток), но увеличивается до 45% при развитии нейродегенеративных заболеваний [35].

Морфологические особенности дистрофической микроглии заключаются в характерных изменениях цитоплазматических отростков, включая уменьшение их количества и полную утрату (дереамификация), уменьшение разветвленности, появление прерывистых (фрагментированных) и извилистых отростков. Ассоциированный со старением секреторный фенотип микроглии (*senescence-associated secretory phenotype; SASP*) представляет собой устойчиво повышенную продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ), белков острой фазы, хемокинов, экстраклеточных матриксных протеаз, цитотоксических АФК, провоцирующих развитие хронического асептического нейровоспаления в стареющем мозге [36].

Дистрофическая микроглия менее чувствительна к противовоспалительным регуляторным сигналам, таким как TGF- β 1 или GM-CSF. TGF- β 1 ингибирует продукцию NO в микроглие крыс 3-месячного возраста, но не 12- и 24-месячных крыс. Старые животные демонстрируют преувеличенный иммунный ответ («праймированное» состояние микроглии) на геморрагический инсульт, травму, нейротоксины. Так, после внутрибрюшинной инъекции ЛПС в мозге молодых мышей экспрессия мРНК IL-1 β и TNF- α остается повышенной до 24 ч, а в мозге старых особей – свыше 72 часов. Эти изменения не только нивелируют нейропротективные свойства микроглии, но провоцируют апоптотическую гибель нейронов. Микроглия стареющего мозга проявляет митохондриальную дисфункцию, снижение активности лизосомальных

ферментов, ослабление способности к миграции, фагоцитозу, аутофагии [37].

Дистрофические изменения и праймирование микроглии, как наиболее долгоживущих клеток среди гемопоэтических линий, предположительно связаны с накоплением повреждений и нарушением репарации ДНК. Однако недавние исследования показали быструю ротацию клеток в микроглиальной популяции за счет сбалансированных и динамично протекающих процессов апоптоза и пролиферации. Микроглия головного мозга мыши обновляется каждые 95 дней, человеческого мозга – в течение 3,5 лет [38]. Было показано, что фармакологическое истощение стареющей микроглии на 99%, вызванное применением ингибитора рецептора макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSFR), приводило спустя 14 дней к полному восстановлению популяции микроглии, также как ее старческого фенотипа [39]. Более того, истощение стареющей микроглии и последующее заселение паренхимы мозга культурой микроглиоцитов, выделенных из мозга молодых особей, приводило к быстрому формированию у «молодых» микроглиоцитов морфологических черт стареющей микроглии. Также было показано, что введение в паренхиму мозга старых животных ростовых факторов и противовоспалительных цитокинов приводило к восстановлению у старой микроглии морфологии гомеостатической/разветвленной микроглии типичной для здорового мозга молодых и взрослых животных. Растворимые факторы, высвобождаемые микроглией молодых животных, инициируют поглощение β -амилоидных (A β) агрегатов стареющей микроглией. Нарушенная у микроглиоцитов старых животных функция поглощения A β восстанавливалась даже на поздних стадиях образования амилоидных отложений при введении GM-CSF. M-CSF, также как GM-CSF, активирует пролиферацию микроглии и лизосомальную активность, необходимые для эффективного удаления амилоида [40]. В целом, данные свидетельствуют об определяющем влиянии сигнального паттерна стареющего мозга на формирование праймированного состояния микроглии и обратимом характере ее дистрофических/цитотоксических изменений.

Широко обсуждаемые причины развития устойчивого провоспалительного состояния стареющей микроглии множественны, разнородны, включают как эндогенные, так и внешние факторы: (1) возрастное накопление повреждений ДНК; (2) формирование сенильных амилоидных бляшек; (3) возрастная фрагментация миелина; (4) церебральная гипоперфузия/гипоксия, связанная с изреживанием сосудистой сети в ста-

реющем мозге; (5) возраст-ассоциированное системное воспаление; (6) хронический стресс; (7) возрастная резистентность к глюкокортикоидам [41]. В литературе, посвященной механизмам дистрофии/праймирования микроглии стареющего мозга, не анализируется влияние прогрессирующего возрастзависимого дисбаланса между катаболическими регуляторными сигналами (старческая гиперкортизолемиа) и анаболическими стимулами (снижение уровня половых гормонов, старческий субклинический гипотиреоз, резистентность к инсулину), однако именно дефицит анаболических регуляторов пластических процессов может иметь решающее значение в развитии как дистрофических изменений, так и хронического неразрешимого воспаления («inflammaging») в стареющем организме [18].

Повышенное содержание ГК в крови и мозге при старении сопровождается развитием дегенеративно-дистрофических изменений головного мозга и сердечно-сосудистой системы, атрофии мышц, инволюции тимуса, потери костной массы. Атрофогенные эффекты ГК при старении прогрессируют, что связано с нарастающей дисрегуляцией ГГН-оси и гиперпродукцией ГК. Снижение чувствительности ГГН-оси к отрицательной обратной регуляции не является исключительной прерогативой старческого организма, а прогрессирует во взрослом возрасте. «Старение» ГГН-оси признается триггерным и центральным механизмом в биологии старения человека [42]. Молекулярную основу дегенеративных возрастных изменений составляют хорошо известные ГК-опосредованные катаболические эффекты: активация протеолиза и торможение синтеза белка в клетках-мишенях, супрессия биогенеза митохондрий, подавление продукции/секреции и сигнальных путей главных анаболических регуляторов репаративных процессов – половых гормонов, тиреоидных гормонов, инсулина [43]. Атрофические изменения в стареющем мозге идентичны последствиям хронического стресса или продолжительного введения ГК в сверхфизиологических дозах и включают: уменьшение объема серого вещества (в особенности височной, лобной коры и гиппокампа), деградацию белого вещества, увеличение желудочков [31, 44]. Патологически старение мозга связано с уменьшением размера нейронов, сокращением длины и количества дендритов, утратой дендритных шипов и синаптических контактов, укорочением аксонов, дезорганизацией миелиновых оболочек, изреживанием сосудистой сети, дистрофическими изменениями астроцитов и микроглии [32, 45]. Возрастной и стресс-индуцированный избыток ГК подавляет нейрогенез, снижает выживаемость незрелых нейро-

нов зубчатой извилины и блокирует формирование зрелого нейронального фенотипа. Глюкокортикоидная гипотеза старения мозга выделяет длительное воздействие ГК как основную причину функционального снижения и уязвимости нейронов к повреждающим факторам [44].

Возрастзависимое увеличение концентрации циркулирующих ГК и АКТГ связано с уменьшением чувствительности нейроэндокринной ГГН-оси к отрицательной регуляции. В норме базовые концентрации ГК (10-20 нМ), связываясь с высокоаффинными МР, подавляют экспрессию генов КРГ и предшественника АКТГ проопиомеланокортина (ПОМК), ограничивая стресс-реактивность организма. При старении уменьшается экспрессия МР и, как следствие, снижается порог базовой активации ГГН-оси [21, 46]. При стрессе концентрация ГК увеличивается до 200 нМ, происходит их связывание с низкоаффинными ГР, осуществляющими отрицательную регуляцию генов КРГ и ПОМК. Таким образом, участие МР и ГР в регуляции ГГН-оси сводится к определяющей роли МР в тоническом тормозящем влиянии ГК на активность ГГН-оси, в то время как ГР гипоталамуса опосредуют подавление стресс-индуцированной активности ГГН-оси. При старении экспрессия ГР уменьшается, что приводит к снижению чувствительности ГГН-оси к отрицательной обратной регуляции в условиях стресса [47].

В модуляции активности ГГН-оси и церебральных эффектов ГК задействованы половые и тиреоидные гормоны, реализующие свое действие через собственные рецепторы, составляющие совместно с ГР единое суперсемейство ядерных рецепторов/лиганд-зависимых факторов транскрипции, в структуре которых тождественность аминокислотной последовательности ДНК-связывающего домена составляет не менее 47%. Рецепторы тестостерона (андрогеновый рецептор, АР), прогестерона (ПР), МР распознают собственные участки связывания с ДНК, но также способны взаимодействовать с GRE ДНК и составляют подсемейство глюкокортикоидных рецепторов [48]. Тестостерон ингибирует активацию ГГН-оси, связываясь с АР, который в виде гомодимера взаимодействует с ARE (androgen response element) в промоторе гена КРГ и блокирует его транскрипцию [49]. Применение малых доз тестостерона или прогестерона (предшественник тестостерона) способствует снижению чрезмерно увеличенных уровней кортизола и тяжелых когнитивных нарушений при нейродегенеративных патологиях [50]. Более того, АР и ПР гетеродимеризуются с ГР на GRE ДНК как *in vitro*, так *in vivo*, что приводит к взаимному ингибированию транскрипционной активности [51]. Показано,

что этот механизм отменяет в случае высоких (стрессорных) концентраций ГК связывание гомодимеров ГР с негативными GRE в гене ГР и, таким образом, нивелирует явление отрицательной ауторегуляции гена ГР, резистентности к ГК и гиперактивации ГГН-оси. Важно, что анаболическое действие андрогенов и эстрогенов обусловлено не только их способностью активировать гены нейротрофинов (BDNF), активаторов митохондриогенеза (ERR α , NRF1/2, PGC-1 α), ростовых факторов (IGF-1, VEGF), но и со способностью связываться с ГР в качестве естественных антагонистов, блокировать их транскрипционную активность и катаболические эффекты ГК (антиглюкортикоидное действие) [51, 52]. Половые и тиреоидные гормоны вызывают сходные церебральные трофические/проанаболические эффекты: пролиферацию нейрональных клеток-предшественников, увеличение тел нейронов, размеров/разветвленности дендритных отростков и аксонов, плотности синапсов, скорости миелинизации. AP, PR, ЭР, тиреоидный рецептор (TR), экспрессируемые микроглией, подавляют транскрипционную активность NF- κ B через белок-белковые взаимодействия без связывания с ДНК по механизму транс-репрессии, индуцируют противовоспалительный фенотип микроглии, рост разветвленных микроглиальных отростков, активируют фагоцитарную функцию [51–53].

ГК осуществляют отрицательную регуляцию гонадотропных гормонов и тиреотропного гормона, экспрессия α -субъединицы которых блокируется при связывании ГР в nGRE (negative GRE) кодирующего ее гена, что отмечается при хроническом тяжелом стрессе и при старении. Возрастное снижение продукции половых и тиреоидных гормонов связано с усилением влияния ГК и усугубляется в условиях хронического стресса. Снижение уровня половых гормонов провоцирует развитие провоспалительного фенотипа микроглии, также как экспериментальная овариэктомия у крыс и мышей [54–56]. Субклинический гипотиреоз пожилого возраста вызывает развитие дистрофических/провоспалительных изменений микроглии в виде уменьшения количества отростков и их разветвленности, сопровождается когнитивными нарушениями и высоким риском болезни Альцгеймера [57]. В целом прогрессирующий с возрастом дефицит тиреоидных и половых гормонов приводит к ГК-опосредованному усилению дистрофических изменений в мозге, включая подавление белкового синтеза и базовых нейропротекторных процессов (митохондрио-, ангио-, синапто-, нейрогенез), торможение пластических механизмов разрешения нейровоспаления, праймирование микроглии [58].

Таким образом, множественные дегенеративные/дистрофические изменения в ЦНС, проявляющиеся при старении на уровне субклеточных органелл (уменьшение митохондриальной массы), клеток (сокращение длины и количества клеточных отростков) и ткани (подавление нейрогенеза, активация апоптоза), являются результатом избыточной ГК регуляции. В этой связи возникающее в пожилом возрасте хроническое системное и нейровоспаление представляется исключением из ряда типичных эффектов ГК, известных высокой противовоспалительной активностью, и рассматривается многими авторами как свидетельство возрастной резистентности к ГК, снижения экспрессии ГР и чувствительности клеток-мишеней к ГК [59, 60]. Развитие возрастной ГК-резистентности остается обсуждаемым и нерешенным вопросом, поскольку старческие изменения в организме, включая старение иммунитета (лимфопения, инволюция тимуса) отражают ГК-специфические генно-опосредованные эффекты, также как механизмы развития умеренного неразрешаемого старческого нейровоспаления, связанные с ГК-зависимым усилением провоспалительной глутаматной сигнализации и репрессией ангиогенеза. ГК подавляют ангиогенез за счет индукции антиангиогенного фактора тромбоспондина-1, что провоцирует возрастное изреживание сосудистой сети и усиление гипоксического фактора в стареющем организме [61, 62]. Гипоперфузия/гипоксия является хорошо известным триггером в развитии воспаления. Макрофаги/микроглия способны к быстрой гипоксической провоспалительной поляризации, сопряженной с подавлением экспрессии транскрипционного коактиватора PGC-1 α , роль которого в активации факторов транскрипции проразрешающего/противовоспалительного действия (PPAR γ , ERR α , TR, ЭР, AP, PR) является определяющей. Клетки микроглии реагируют на гипоксию переходом от разветвленного фенотипа к амебоидному, усилением секреции провоспалительных медиаторов (iNOS, TNF- α , IL-1, CCL5) и снижением фагоцитарной активности [14-16, 27-30]. Таким образом, ГР-зависимая прогрессия гипоксических условий в стареющем организме и потенцирование глутаматной сигнализации в мозге являются триггерными факторами в провоспалительной поляризации микроглии.

Секретируемые провоспалительными периферическими макрофагами и микроглией воспалительные цитокины IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- α вызывают секрецию КРГ и АКТГ и, тем самым, способствуют устойчивой активации ГГН-оси, повышению уровня циркулирующих ГК, усилению дегенеративных ГК-опосредованных процессов в старческом организме [24, 55].

Повышение уровня воспалительных цитокинов многие исследователи рассматривают как главную причину возрастной гиперактивации ГГН-оси [63, 64]. Следовательно, возрастное снижение анаболического потенциала организма приводит к усилению ГК влияний, развитию ГК-опосредованных катаболических, гипоксических, воспалительных механизмов, гиперактивации ГГН-оси и нерегулируемой прогрессии ГК-зависимых системных дегенеративно-воспалительных изменений старческого организма.

Таким образом, патогенетически обоснованная коррекция старческого хронического асептического нейровоспаления должна включать наряду с противовоспалительной терапией препараты антиглюкокортикоидного, проразрешающего/проанаболического и антигипоксического действия, рассмотрению которых посвящен следующий раздел.

3. Фармакологическая модуляция цитотоксического состояния микроглии стареющего мозга.

Системное асептическое неразрешимое воспаление, ассоциированное с пожилым и старческим возрастом, остается плохо понимаемым явлением, провоцирующим развитие неврологических, сердечно-сосудистых, онкологических и обменных заболеваний в стареющем организме. Проблема усугубляется устойчивостью воспалительно-дегенеративных возрастных изменений к стандартным фармакологическим противовоспалительным стратегиям [59].

Фармакологическая коррекция старческого нейровоспаления и сопряженных нейрокогнитивных нарушений, направленная на купирование провоспалительного состояния микроглии в стареющем мозге, включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и синтетические аналоги глюкокортикоидов. Однако попытки корректировать цитотоксическое состояние стареющей микроглии с помощью широко применяемых НПВП оказались малоэффективными [33, 37, 66]. НПВП, действующие как неспецифические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), такие как индометацин, ацетилсалициловая кислота, мелоксикам, ибупрофен, могут снижать риск нейродегенеративных заболеваний лишь при условии применения на предсимптомных этапах болезни Альцгеймера (БА), а в симптоматической фазе неэффективны [66, 67].

Низкая эффективность НПВП в пожилом и старческом возрасте связана с их способностью подавлять не только механизмы развития, но и разрешения воспалительного процесса. Противовоспалительное действие НПВП связано с ингибированием ЦОГ и нарушением продукции простагландина E2 (PGE2), наи-

более распространенного в организме липидного медиатора воспаления, способного вызывать вазодилатацию артерий, повышать проницаемость микрососудов, активировать продукцию воспалительных хемокинов и цитокинов дендритными клетками, макрофагами, Т-лимфоцитами. Однако PGE2 участвует не только в инициации, но и в разрешении воспаления, индуцируя экспрессию липоксигеназ, продуцирующих про-разрешающие липидные медиаторы (липоксины, нейротектины, марезины, резольвины). Более того, PGE2 через $G\alpha_s$ -сопряженные рецепторы EP2 и EP4 ограничивает секрецию TNF- α и IL-1 β , усиливает экспрессию противовоспалительного IL-10 в ответах микроглии на ЛПС, стимулирует ангиогенез и митогенез, координирует процесс разрешения воспаления и восстановления тканевого гомеостаза [68]. Таким образом, терапевтические подходы, направленные на блокаду синтеза PGE2 необходимо критически пересмотреть при возрастном персистирующем воспалении, так как истощение PGE2 приводит к хроническому воспалению из-за недостаточности механизмов разрешения.

Попытки купировать старческое нейровоспаление и нейродегенерацию с помощью ГК и их синтетических аналогов оказались безуспешными. Лечение ГК сопровождалось существенным ухудшением когнитивных, исполнительных функций, особенно рабочей памяти, атрофией гиппокампа и миндалина [43, 69]. В настоящее время убедительно продемонстрирована связь старения и нейродегенеративных заболеваний с гиперактивацией ГГН-оси, а гиперкортизолемиа рассматривается как биомаркер нейродегенеративных процессов у человека [70]. Несмотря на то, что ГК оказывают сильное противовоспалительное действие на микроглию, существенно превышающее действие ибупрофена, индометацина и миноциклина, ГК активируют экспрессию ионотропных глутаматных рецепторов и потенцируют в мозге глутаматную эксайтотоксичность [4, 43]. Наличие GRE в промоторных областях генов амилоидного предшественника (APP) и BACE1 (beta-site APP-cleaving enzyme 1; амилоидогенный фермент) объясняет стимулирующее влияние стресса и ГК на неправильный процессинг APP и образование A β [70, 71]. ГК снижают уровни мРНК генов, ответственных за митохондриогенез, включая PGC-1 α , NRF1, сиртуин-1, BDNF в различных тканях [43]. ГК подавляют ангиогенез за счет индукции антиангиогенного фактора тромбоспондина-1 [62]. В целом, несмотря на широкое признание ГК как наиболее эффективных противовоспалительных агентов, в нервной системе хроническое чрезмерное воздействие ГК ока-

зывает провоспалительные и дегенеративные эффекты, в связи с чем ГК-терапия не может применяться для предотвращения нейровоспаления и прогрессирования БА. Более того, приоритетной должна быть терапия, направленная на снижение высоких уровней ГК у пожилых людей и пациентов с ранней стадией БА [61, 70]. Неселективный антагонист ГР мифепристон (RU486) проявляет высокую эффективность при лечении патологических состояний, связанных с гиперкортизолиемией, вызывает быстрое улучшение психотических депрессивных симптомов, ослабляет повреждение гиппокампа при старении и хорошо переносится пациентами [46, 70, 71].

Таким образом, применение подходов, направленных на прямое ингибирование воспалительных путей, включая НПВП, ГК и их синтетические аналоги, показало низкую эффективность при старческих воспалительно-дегенеративных заболеваниях, что предопределило развитие нового «про-разрешающего» направления (*resolution pharmacology*) в фармакологии воспалительных состояний, нацеленного на активацию анаболических восстановительных/репаративных процессов [33, 72]. В отличие от иммуносупрессорных препаратов, которые блокируют некоторые ключевые провоспалительные медиаторы, препараты «разрешающего» действия активируют множество механизмов: предотвращают нейтрофильную инфильтрацию, подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, индуцируют апоптоз нейтрофилов и фагоцитоз нейтрофилов макрофагами, инициируют M2-противовоспалительную поляризацию макрофагов, восстанавливают тканевую гомеостаз без фиброза [25]. Учитывая патофизиологические особенности старческого воспаления, основной причиной которого является критическое снижение продукции эндогенных про-разрешающих факторов (половых гормонов), проявляющих наряду с противовоспалительной активностью проанаболические эффекты, одним из наиболее перспективных, патогенетически обоснованных подходов к коррекции возрастного системного и нейровоспаления является применение селективных модуляторов рецепторов половых гормонов [33, 37, 66].

Половые гормоны синтезируются всеми клетками нервной системы, что свидетельствует об исключительной важности этих нейростероидов в ограничении чрезмерной активации микроглии, поддержании тканевого гомеостаза и базовых функций нервной системы. Способность активированных AP, ЭР и ПР блокировать транскрипционную активность NF- κ B, подобно ГР, определяет их противовоспалительную активность. Однако, их высокая проанаболическая активность, ан-

тиглюкокортикоидные свойства как естественных антагонистов ГР, способность увеличивать экспрессию VEGF, BDNF, IGF-1, активировать в головном мозге митохондри-, ангио-, нейрогенез, трансформировать микроглию в противовоспалительный M2-фенотип определяет их высокий нейрорепаративный потенциал и проразрешающее действие при нейровоспалении [5, 50]. Терапия тестостероном у пациентов с рассеянным склерозом увеличивала объем серого вещества и улучшала когнитивные способности. У женщин андрогенная терапия в низких дозах хорошо переносится, безопасна для краткосрочного и долгосрочного лечения [50]. Введение эстрадиола оказывало нейропротекторное, антиамилоидное, противовоспалительное действие, уменьшало когнитивные нарушения [66]. Эстрадиол и тестостерон могут вызывать побочные эффекты, связанные с повышенным риском тромбоза, инсульта, инфаркта миокарда, что предопределило разработку селективных модуляторов рецепторов половых гормонов. Наиболее известные селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов – ралоксифен и тамоксифен – проникают через ГЭБ, ограничивают глиоз и нейровоспаление. Тиболон подавляет экспрессию TNF- α и окислительный стресс, увеличивает выживаемость клеток, повышает экспрессию генов ранней пластичности *c-fos*, что сопряжено с улучшением обучения и снижением тревожности у крыс [73].

Помимо рецепторов половых гормонов, другие группы ядерных рецепторов, такие как PPAR, RXR (*retinoid X receptor*), ERR, также признаются транскрипционными факторами противовоспалительного и проразрешающего действия. Механизм их противовоспалительной активности сходен с глюкокортикоидным и осуществляется ДНК-независимо через белок-белковые взаимодействия и трансрепрессию провоспалительных факторов транскрипции AP-1, NF- κ B, STAT-1 [66].

PPAR γ экспрессируется в различных иммунных клетках, регулирует дифференцировку макрофагов, противовоспалительную M2-поляризацию, экспрессию IL-4, IL-10, IL-13, CD206, TGF- β , аргиназы, метаболизм липидов в иммунных клетках. PPAR γ имеет решающее значение для формирования противовоспалительного M2-фенотипа макрофагов. Изотип PPAR γ представляет собой доминирующую изоформу в микроглии. Наиболее изученными синтетическими лигандами PPAR γ являются тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон). Агонисты PPAR γ ингибируют продукцию провоспалительных молекул периферическими иммунными и глиальными клетками. Пероральное введение агониста PPAR γ пиоглитазона снижает

активацию глии и накопление А β -бляшек в гиппокампе и КГМ [74]. В животных моделях БА пиоглитазон и росиглитазон ослабляют астроцитарную и микроглиальную активацию, снижают уровни провоспалительных медиаторов (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , ЦОГ-2, iNOS), амилоида, тау-белка, ослабляют окислительный стресс, восстанавливают уровни нейротрофических факторов и активность митохондрий, улучшают выживаемость нейронов и память. В настоящее время PPAR γ , также как GP α , признаны транскрипционными факторами с клинически значимыми иммуномодулирующими свойствами, способными ингибировать экспрессию генов цитокинов в основном за счет подавления транскрипционной активности NF-kB. PPAR γ имеет широкую субстратную специфичность, связывает ПНЖК, их проразрешающие производные (протектины, резольвины, марезины), а также НПВП. Таким образом, PPAR γ опосредует нейропротективное и проразрешающее действие НПВП. PPAR γ , а также транскрипционный коактиватор PGC-1 α представляются многообещающими мишенями в терапии воспалительных, неврологических, нервно-психических заболеваний. Безафибрат (панагонист PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ) положительно влияет на функцию митохондрий и когнитивные функции при болезни Паркинсона [75]. PPAR α негативно влияет на транскрипционную активность GP при одновременном усилении противовоспалительной GRE-независимой активности GP. Применение агонистов PPAR α (фибраты) позволяет существенно снизить дозы ГК и их побочные эффекты при лечении хронических воспалительных заболеваний [76].

Исключительная роль в развитии механизмов разрешения воспаления отводится ядерному рецептору ERR α , контролирующему экспрессию генов, связанных с митохондриогенезом и окислительным фосфорилированием (ERR α , PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ , NRF1/2), антиоксидантной системой (SOD2, GSTM1), ангиогенезом (VEGF), что в целом инициирует антигипоксические, антиоксидантные, энерготропные механизмы, препятствующие провоспалительной поляризации микроглии/макрофагов. Активаторами ERR α являются растительные полифенолы, такие как генистеин, апигенин, ресвератрол, пикетатанол, дайдзеин. Потенциальными фармакологическими агонистами ERR α являются гипополипидемические препараты статины (аторвастатин, флувастатин, левастатин) [77].

Таким образом, в качестве клинически значимых препаратов проразрешающего действия при возрастном нейровоспалении могут быть использованы се-

лективные модуляторы эстрогеновых и андрогеновых рецепторов, тиазолидиндионы (агонисты PPAR γ), фибраты (агонисты PPAR α), статины (ERR α), для многих из которых при продолжительном приеме показана кардио- и гепатотоксичность [78]. В связи с чем, разработка высокоэффективных и безопасных проразрешающих фармакоагентов составляет в настоящее время один из наиболее перспективных фармакологических подходов к коррекции хронических воспалительных состояний и старческого персистирующего воспаления.

Исследования открытого в 2004 г. сукцинатного рецептора SUCNR1/GPR91 показали его высокую конститутивную экспрессию макрофагами, что предопределило последующее изучение вовлеченности сукцинатной сигнализации в механизмы врожденного, приобретенного иммунитета и развитие воспалительной реакции [79]. В 2021 г. было показано, что сукцинат индуцирует противовоспалительную гиперполяризацию макрофагов через активацию Gq-белков и внутриклеточного кальциевого сигнального каскада [80]. Однако оценка влияния сукцинатной сигнализации на морфофункциональное состояние микроглии в стареющем мозге с явлениями хронического нейровоспаления не проводилась.

Исследования 2018-2021 гг. [81-83] влияния отечественного сукцинатсодержащего препарата мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, ЭМГП сукцинат) на морфофункциональное состояние микроглии коры головного мозга стареющих крыс показали при 14-дневном внутрибрюшинном введении (100 мг/кг) усиление экспрессии противовоспалительных и синаптогенных факторов (TGF- β 1, BDNF), фагоцитарного маннозного рецептора CD206, снижение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α), цитозольного маркера микроглиальной активации Iba1 (ionized calcium binding adapter molecule) [81]. Методом иммуногистохимического окрашивания были выявлены индуцированные ЭМГП сукцинатом морфологические изменения микроглии в виде увеличения количества, длины и разветвленности отростков в префронтальной коре и CA1-поле гиппокампа, что было сопряжено с уменьшением количества микроглиальных клеток до их численности у молодых животных [82]. Более того, курсовое введение мексидола активировало экспрессию белков-маркеров митохондриогенеза (PGC-1 α , NRF-1, TFAM, NDUFB2, SDHA, cyt b, COX2, ATP5A) и VEGF, что свидетельствует о проанаболической/проразрешающей активности препарата [83].

Важно отметить, что помимо Gq-опосредованной противовоспалительной поляризации микроглии/макрофагов, SUCNR1 является уникальной системой инициации системных и тканеспецифических сукцинатзависимых механизмов адаптации к гипоксии, таких как: стимуляция сердечной деятельности, секреция почками ренина и увеличение артериального давления, стимуляция эритропоэза и ангиогенеза [79]. Таким образом, сукцинат/SUCNR1-сигнализация ограничивает в организме гипоксический фактор как главный триггер асептического воспаления, в инициации и развитии которого задействованы два ключевых провоспалительных фактора транскрипции NF-κB и HIF-1α, активируемых в гипоксических условиях [13-17].

Выявленные иммуномодулирующие эффекты сукцинат/SUCNR1 сигнализации в мозге, включая противовоспалительный, проразрешающий, противогипоксический, позволяют заключить, что янтарная кислота и сукцинатсодержащие препараты могут быть использованы в коррекции старческих воспалительно-дегенеративных неврологических нарушений, связанных с ГК-гиперпродукцией, а также с целью купировать нейротоксические и провоспалительные последствия при длительной терапии глюкокортикоидами.

Заключение

Увеличение доли пожилого населения в демографической структуре развитых стран привело к тенденции роста возраст-ассоциированных заболеваний (неврологические, сердечно-сосудистые, онкологические патологии), лечение которых остается неэффективным, существенно снижает качество жизни лиц пожилого и старческого возраста, представляет глобальную проблему для современной медицины и экономики.

На текущем этапе патофизиологических представлений о биологии старения и патогенезе возраст-ассоциированных дисфункций в качестве ключевой причины развития возрастных патологий выделяют системное персистирующее воспаление, вызванное атрофогенными и провоспалительными эффектами чрезмерно и длительно увеличенной глюкокортикоидной регуляции.

Применение препаратов, сочетающих антиглюкокортикоидную, антигипоксическую, противовоспалительную и проразрешающую активность, представляет собой перспективную стратегию фармакологической коррекции хронических возрастных заболеваний, ассоциированных с персистирующим асептическим воспалением. Активно изучаемая в по-

следние годы иммуномодулирующая активность сукцинат/SUCNR1-сигнализации, координирующей системные и тканеспецифические механизмы адаптации к гипоксии, позволяет рассматривать янтарную кислоту и сукцинатсодержащие препараты как высокоэффективные фармакоагенты в разрешении старческого системного и нейровоспаления.

Литература

(п.п. 1-46; 48-81 см. References)

47. Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В. Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд. *Биохимия*. 2021; 86(2): 186 – 99. <https://doi.org/10.1134/S0006297921020048>
82. Кирова Ю.И., Терехина О.Л., Шакова Ф.М. Морфофункциональные особенности астроцитов и микроглии в мозге стареющих крыс при курсовом применении этилметилгидроксипиридина сукцината. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(1): 4–16. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.01.4-16>
83. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(1); 62-9.

References

1. Jurga A.M., Paleczna M., Kuter K.Z. Overview of general and discriminating markers of differential microglia phenotypes. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14: 198. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00198>
2. Cuadros M.A., Sepulveda M.R., Martin-Oliva D., Marin-Teva J.L., Neubrand V.E. Microglia and microglia-like cells: similar but different. *Front. Cell. Neurosci.* 2022; 16: 816439. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.816439>
3. Lambert C., Desbarats J., Arbour N., Hall J.A., Olivier A., Bar-Or A., et al. Dendritic cell differentiation signals induce anti-inflammatory properties in human adult microglia. *J Immunol* 2008; 181:8288-97. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8288>
4. Abe N., Nishihara T., Yorozuya T., Tanaka J. Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems. *Cells*; 2020; 9: 2132. <https://doi.org/10.3390/cells9092132>
5. Germelli L., Da Pozzo E., Giacomelli C., Tremolanti C., Marchetti L., Wetzel C.H., et al. De novo neurosteroidogenesis in human microglia: involvement of the 18 kda translocator protein. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3115. <https://doi.org/10.3390/ijms22063115>
6. Grassivaro F., Menon R., Acquaviva M., Ottoboni L., Ruffini F., Bergamaschi A. et al. Convergence between microglia and peripheral macrophages phenotype during development and neuroinflammation. *The Journal of Neuroscience*. 2020; 40(4): 784–95. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1523-19.2019>
7. Utz S.G., See P., Mildenerger W., Thion M.S., Silvin A., Lutz M. et al. Early fate defines microglia and non-parenchymal brain macrophage development. *Cell*. 2020; 181: 557–73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.021>
8. Lim T.K.Y., Ruthazer E.S. Microglial trogocytosis and the complement system regulate axonal pruning in vivo. *eLife*. 2021; 10: e62167. <https://doi.org/10.7554/eLife.62167>

9. Andoh M., Koyama R. Comparative review of microglia and monocytes in CNS phagocytosis. *Cells*. 2021; 10: 2555. <https://doi.org/10.3390/cells10102555>
10. Peng H., Harvey B.T., Richards C.I., Nixon K. Neuron-derived extracellular vesicles modulate microglia activation and function. *Biology*. 2021; 10: 948. <https://doi.org/10.3390/biology10100948>
11. Liu H., Leak R.K., Hu X. Neurotransmitter receptors on microglia. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016; 1: e000012. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000012>
12. Jiang C.T., Wu W.F., Deng Y.H., Ge J.W. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke. *Molecular Medicine Reports*. 2020; 21: 2006–18. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11003>
13. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines. *Cells*. 2021; 10: 2340. <https://doi.org/10.3390/cells10092340>
14. Kiani A.A., Elyasi H., Ghoreyshi S., Nouri N., Safarzadeh A., Nafari A. Study on hypoxia-inducible factor and its roles in immune system. *Immunological Medicine*. 2021; 44(4): 223–36. <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1910187>
15. Zhang F., Zhong R., Li S., Fu Z., Cheng C., Cai H., et al. Acute hypoxia induced an imbalanced M1/M2 activation of microglia through NF- κ B signaling in Alzheimer's disease mice and wild-type littermates. *Front. Aging Neurosci*. 2017; 9: 282. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00282>
16. Habib P., Slowik A., Zendedel A., Johann S., Dang J., Beyer C. Regulation of hypoxia-induced inflammatory responses and M1–M2 phenotype switch of primary rat microglia by sex steroids. *J. Mol. Neurosci*. 2014; 52: 277–85. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0137-y>
17. Kiernan E.A., Smith S.M.C., Mitchell G.S., Watters J.J. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: implications for chronic intermittent hypoxia. *J Physiol*. 2016; 594(6): 1563–77. <https://doi.org/10.1113/JP271502>
18. Niraula A., Sheridan J.F., Godbout J.P. Microglia priming with aging and stress. *Neuropharmacology*. 2017; 42: 318–33. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.185>
19. Fiebich B.L., Akter S., Akundi R.S. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: role of exogenous ATP in modulating inflammation in the brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014; 8: 260. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00260>
20. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S., Selvaraj S., Barichello T., Howes O.D. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*. 2016; 233: 1637–50. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>
21. Daskalakis N.P., Meijer O.C., Kloet E.R. Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: implications for resilience prediction and targeted therapy. *Neurobiology of Stress*. 2022; 18: 100455. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100455>
22. Johnson T.A., Paakinaho V., Kim S., Hager G.L., Presman D.M. Genome-wide binding potential and regulatory activity of the glucocorticoid receptor's monomeric and dimeric forms. *Nature Communications*. 2021; 12: 1987. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22234-9>
23. Sanguino-Gomez J., Buurstedde J.C., Abiega O., Fitzsimons C.P., Lucassen P.J., Eggen B.J.L., et al. An emerging role for microglia in stress-effects on memory. *European Journal of Neuroscience*. 2022; 55(9-10): 2491–518. <https://doi.org/10.1111/ejn.15188>
24. Lucassen P.J., Oomen C.A., Naninck E.F.G., Fitzsimons C.P., Dam A.M., Czeh B., et al. Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7: a021303. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021303>
25. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V., Perretti M., Teixeira M.M. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? *Front. Immunol*. 2016; 7: 160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00160>
26. Amici S.A., Dong J., Guerau-de-Arellano M. Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia. *Front. Immunol*. 2017; 8: 1520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01520>
27. Croasdell A., Duffney P.F., Kim N., Lacy S.H., Sime P.J., Phipps R.P. PPAR γ and the innate immune system mediate the resolution of inflammation. *PPAR Res*. 2015; 2015: 549691. <https://doi.org/10.1155/2015/549691>
28. Yuk J.M., Kim T.S., Kim S.Y., Lee H.M., Han J., Dufour C.R., et al. Orphan nuclear receptor ERR α controls macrophage metabolic signaling and A20 expression to negatively regulate TLR-induced inflammation. *Immunity*. 2015; 43: 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.003>
29. Rius-Perez S., Torres-Cuevas I., Millan I., Ortega A.L., Perez S. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: An integrative view in metabolism. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2020; 2020: 1452696. <https://doi.org/10.1155/2020/1452696>
30. Eisele P.S., Silvia S., Jens S., Hottiger M.O., Handschin C. The peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α/β (PGC-1) coactivators repress the transcriptional activity of NF- κ B in skeletal muscle cells. *Journal of biological chemistry*. 2013; 288(4): 2246–60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.375253>
31. Blinkouskaya Y., Caçoilo A., Gollamudi T., Jalalian S., Weickenmeier J. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021; 200: 111575. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575>
32. Popov A., Brazhe A., Denisov P., Sutyagina O., Li L., Lazareva N., et al. Astrocyte dystrophy in ageing brain parallels impaired synaptic plasticity. *Aging Cell*. 2021; 20: e13334. <https://doi.org/10.1111/acel.13334>
33. Rodriguez-Gomez J.A., Kavanagh E., Engskog-Vlachos P., Engskog M.K.R., Herrera A.J., Espinosa-Oliva A.M., et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response. *Cells*. 2020; 9: 1717. <https://doi.org/10.3390/cells9071717>
34. Shahidehpour R.K., Higdon R.E., Crawford N.G., Neltner J.H., Ig-hodaro E.T., Patel E., et al. Dystrophic microglia are associated with neurodegenerative disease and not healthy aging in the human brain. *Neurobiol Aging*. 2021; 99: 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.003>
35. Candlish M., Hefendehl J.K. Microglia phenotypes converge in aging and neurodegenerative disease. *Front. Neurol*. 2021; 12: 660720. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.660720>
36. Costa J., Martins S., Ferreira P.A., Cardoso A.M.S., Guedes J.R., Peça J., et al. The old guard: age-related changes in microglia and their consequences. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021; 197: 111512. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111512>
37. Edler M.K., Mhatre-Winters I., Richardson J.R. Microglia in aging and Alzheimer's disease: a comparative species review. *Cells*. 2021; 10: 1138. <https://doi.org/10.3390/cells10051138>
38. Askew K., Li K., Olmos-Alonso A., Garcia-Moreno F., Liang Y., Richardson P., et al. Coupled proliferation and apoptosis maintain the rapid turnover of microglia in the adult brain. *Cell Reports*. 2017; 18: 391–405. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.041>

39. Najafi A.R., Crapser J., Jiang S., Ng W., Mortazavi A., West B.L., et al. A limited capacity for microglial repopulation in the adult brain. *Glia*. 2018; 66: 2385e2396. <https://doi.org/10.1002/glia.23477>
40. Daria A., Colombo A., Llovera G., Hampel H., Willem M., Liesz A., et al. Young microglia restore amyloid plaque clearance of aged microglia. *The EMBO Journal*. 2017; 36: 583–603. <https://doi.org/10.15252/embj.201694591>
41. Keane L., Antignano I., Riechers S.P., Zollinger R., Dumas A.A., Offermann N., et al. mTOR-dependent translation amplifies microglia priming in aging mice. *J Clin Invest*. 2021; 131(1): e132727. <https://doi.org/10.1172/JCI132727>
42. Thompson M.E., Fox S.A., Berghanel A., Sabbi K.H., Phillips-Garcia S., Enigk D.K., et al. Wild chimpanzees exhibit humanlike aging of glucocorticoid regulation. *PNAS*. 2020; 117(15): 8424–30. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920593117>
43. Choi G.E., Han H.J. Glucocorticoid impairs mitochondrial quality control in neurons. *Neurobiology of Disease*. 2021; 152: 105301. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105301>
44. Herbert J., Goodyer I.M., Grossman A.B., Hastings M.H., de Kloet E.R., Lightman S.L., et al. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of Neuroendocrinology*. 2006; 18: 393–411. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01429.x>
45. Castelli V., Benedetti E., Antonosante A., Catanesi M., Pitari G., Ippoliti R., et al. Neuronal cells rearrangement during aging and neurodegenerative disease: metabolism, oxidative stress and organelles dynamic. *Front. Mol. Neurosci*. 2019; 12: 132. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00132>
46. Viho E.M.G., Buurstede J.C., Mahfouz A., Koorneef L.L., Weert L.T.C.M., Houtman R., et al. Corticosteroid action in the brain: the potential of selective receptor. *Modulation Neuroendocrinology*. 2019; 109: 266–76. <https://doi.org/10.1159/000499659>
47. Bolshakov A.P., Tretyakova L.V., Kvichansky A.A., Gulyaeva N.V. Glucocorticoids in hippocampal neuroinflammation: Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Biokhimiya*. 2021; 86(2): 186–99. (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0006297921020048>
48. Aranda A., Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiological Reviews*. 2001; 81(3): 1269–304. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1269>
49. Bao A.M., Fischer D.F., Wu Y.H., Hol E.M., Balesar R., Unmehopa U.A., et al. A direct androgenic involvement in the expression of human corticotropin-releasing hormone. *Mol. Psychiatry*. 2006; 11(6): 567–76. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001800>
50. Bianchi V.E., Rizzi L., Bresciani E., Omeljaniuk R.J., Torsello A. Androgen therapy in neurodegenerative diseases. *Journal of the Endocrine Society*. 2020; 4(11): 1–18. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa120>
51. Bereshchenko O., Bruscoli S., Riccardi C. Glucocorticoids, sex hormones, and immunity. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1332. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01332>
52. Liu J.J., He X., Liu J., Shi J.S. Sexual steroids and their receptors affect microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2020; 25(2): 18886–96. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.25.004160>
53. Singh B.K., Sinha R.A., Tripathi M., Mendoza A., Ohba K., Sy J.C., et al. Thyroid hormone receptor and ERR α coordinately regulate mitochondrial fission, mitophagy, biogenesis, and function. *Science signaling*. 2018; 11(536): eaam5855. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aam5855>
54. Dostert A., Heinzl T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Current Pharmaceutical Design*. 2004; 10: 2807–16. <https://doi.org/10.2174/1381612043383601>
55. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*. 1986; 7(3): 284–301. <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
56. Acosta-Martinez M. Shaping microglial phenotypes through estrogen receptors: relevance to sex-specific neuroinflammatory responses to brain injury and disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2020; 375(1): 215–28. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.264598>
57. Gesing A., Lewinski A., Karbownik-Lewinska M. The thyroid gland and the process of aging; what is new? *Thyroid Research*. 2012; 5: 16. <http://www.thyroidresearchjournal.com/content/5/1/16>
58. Schimanski L.A., Barnes C.A. Neural protein synthesis during aging: effects on plasticity and memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2010; 2: 26.
59. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(S1): S4–9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
60. Wilkinson L., Verhoog N.J.D., Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance. *Endocrine Connections*. 2018; 7: R328–49. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0421>
61. Bauer M.E. Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system. *Stress*. 2005; 8(1): 69–83. <https://doi.org/10.1080/10253890500100240>
62. Logie J.J., Ali S., Marshall K.M., Heck M.M.S., Walker B.R., Hadoke P.W.F. Glucocorticoid-mediated inhibition of angiogenic changes in human endothelial cells is not caused by reductions in cell proliferation or migration. *PLOS ONE*. 2010. 5(12): e14476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014476>
63. Straub R.H., Cutolo M. Glucocorticoids and chronic inflammation. *Rheumatology*. 2016; 55: ii6–14. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew348>
64. Ayroldi E., Cannarile L., Adorisio S., Delfino D.V., Riccardi C. Role of endogenous glucocorticoids in cancer in the elderly. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 3774. <https://doi.org/10.3390/ijms19123774>
65. Puspitasari Y.M., Ministrini S., Schwarz L., Karch C., Liberale L., Camici G.G. Modern concepts in cardiovascular disease: inflamm-aging. *front. Cell Dev. Biol*. 2022; 10: 882211. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.882211>
66. Arbo B.D., Schimith L.E., Santos M.G., Hort M.A. Repositioning and development of new treatments for neurodegenerative diseases: focus on neuroinflammation. *European Journal of Pharmacology*. 2022; 919: 174800. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174800>
67. Mahesh G., Kumar K.A., Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? *Journal of Inflammation Research*. 2021; 14: 253–63. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278514>
68. Schmid T., Brune B. Prostanoids and resolution of inflammation – beyond the lipid-mediator class switch. *Front. Immunol*. 2021; 12: 714042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714042>
69. Coluccia D., Wolf O.T., Kollias S., Roozendaal B., Forster A., Quervain D.J.F. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *The Journal of Neuroscience*. 2008; 28(13): 3474–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4893-07.2008>

70. Canet G., Chevallier N., Zussy C., Desrumaux C., Givalois L. Central role of glucocorticoid receptors in Alzheimer's disease and depression. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 739. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00739>
71. Nicola A.F., Meyer M., Guennoun R., Schumacher M., Hunt H., Belano J., et al. Insights into the therapeutic potential of glucocorticoid receptor modulators for neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 2137. <https://doi.org/10.3390/ijms21062137>
72. Perretti M., Leroy X., Bland E.J., Montero-Melendez T. Resolution pharmacology: opportunities for therapeutic innovation in inflammation. *Trends in pharmacological sciences.* 2015; 36(11): 737-55. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.07.007>
73. Crespo-Castrillo A., Arevalo M.A. Microglial and astrocytic function in physiological and pathological conditions: estrogenic modulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3219. <https://doi.org/10.3390/ijms21093219>
74. Hernandez-Quiles M., Broekema M.F., Kalkhoven E. PPAR gamma in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 624112. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.624112>
75. Ponce J., Ulu A., Hanson C., Cameron-Smith E., Bertoni J., Wuebker J., et al. Role of specialized pro-resolving mediators in reducing neuroinflammation in neurodegenerative disorders. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 780811. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.780811>
76. Wójtowicz S., Strosznajder A.K., Mieszko J., Strosznajder J.B. The Novel role of PPAR alpha in the brain: promising target in therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neurochemical Research.* 2020; 45: 972–88. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-02993-5>
77. Saito K., Cui H. Emerging roles of estrogen-related receptors in the brain: potential interactions with estrogen signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 1091. <https://doi.org/10.3390/ijms19041091>
78. Uittenbogaard M., Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(35): 55745593. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140305224906>
79. Kizak G., Willis C.M., Smith J.A., Pluchino S., Peruzzotti-Jametti L. Succinate Receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation. *Trends Immunol.* 2021; 42(1): 45-58. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.004>
80. Trauelsen M., Hiron T.K., Lin D., Petersen J.E., Breton B., Husted A.S., et al. Extracellular succinate hyperpolarizes M2 macrophages through SUCNR1/GPR91-mediated Gq signaling *Cell Reports.* 2021; 35: 109246. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109246>
81. Kirova Y.I., Shakova F.M., Voronina T.A. Ethylmethylhydroxypyridine succinate induces anti-inflammatory polarization of microglia in the brain of aging rat. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2021; 15(4): 356–64. <https://doi.org/10.1134/S1990747821060040>
82. Kirova Yu.I., Terekhina O.L., Shakova F.M. Morpho-functional features of astrocytes and microglia in the brain of ageing rat during the course of ethylmethylhydroxypyridine succinate treatment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2022; 66(1): 4–16. (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.01.4-16>
83. Kirova Y.I., Shakova F.M., Germanova E.L., Romanova G.A., Voronina T.A. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020; 120(1): 62-9. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001155>

Сведения об авторах:

Терехина Ольга Леонидовна, науч. сотр., лаб. регуляции репаративных процессов ФГБНУ НИИОПП;

Кирова Юлия Игоревна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр., лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ НИИОПП, e-mail: bioenergy@mail.ru