

Дисфункция эндотелия сосудов — патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств

Гончаров Н.В.^{1,2}, Попова П.И.³, Головкин А.С.⁴, Залуцкая Н.М.^{5,6}, Пальчикова Е.И.⁵, Занин К.В.⁵, Авдонин П.В.⁷

¹ НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.,

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

³ Городская поликлиника № 19, Санкт-Петербург,

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

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург,

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург,

⁷ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

Резюме. Количество публикаций, посвященных исследованию эндотелиальных клеток, с одной стороны, и неврологических заболеваний, с другой стороны, в последние годы стремительно нарастает. При этом слабоизученным остается вопрос о взаимосвязи между состоянием эндотелиального монослоя и клетками нервной системы. В настоящем обзоре представлены имеющиеся сведения о маркерах эндотелия, молекулярных и клеточных механизмах поддержания целостности эндотелиального монослоя, о его нарушениях при некоторых острых и хронических психоневрологических заболеваниях. На молекулярном уровне важнейшим патогенетическим звеном эндотелиальной дисфункции является нарушение баланса ионов Ca^{2+} , что сопряжено с нарушением редокс-баланса клеток и усиленной генерацией активных форм кислорода. Приведены генетические и эпигенетические факторы, обуславливающие нарушения эндотелиального монослоя, причинно-следственные взаимосвязи между ними. Из генетических наиболее изучены моногенные заболевания, связанные с нарушением целостности гемато-энцефалического барьера: это дефицит белковых молекул, обеспечивающих транспорт глюкозы, структурно-функциональную целостность плотных контактов и базальной мембраны самих эндотелиальных клеток, мутации в перичитах и гладкомышечных клетках. Менее изучены мутации, повышающие риск развития известных нейродегенеративных заболеваний, но при этом являющиеся также причиной цереброваскулярной патологии. Болезни малых сосудов — целая группа прежде всего эпигенетически обусловленных заболеваний, клиническим следствием которых часто является сосудистая деменция. Особое внимание уделено одной из наименее изученных проблем — патогенезу заболеваний токсикологической природы, возникающих на разных сроках после острого и хронического отравления органофосфатами. Микроангиопатии, вызванные повреждением эндотелия в центральной и периферической нервной системе, могут быть основной причиной развития отставленных эффектов при отравлении органофосфатами. В отсутствие эффективных средств терапии нейродегенеративных заболеваний, все больше появляется научно-обоснованных сведений о позитивном влиянии структуры питания и здорового образа жизни на состояние кровеносных сосудов и риск развития этих заболеваний.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, нейродегенерация, гематоэнцефалический барьер, глимфатическая система, деменция, органофосфаты.

Vascular endothelial dysfunction is a pathogenetic factor in the development of neurodegenerative diseases and cognitive impairment

Goncharov N.V.^{1,2}, Popova P.I.³, Golovkin A.S.⁴, Zalutskaya N.M.^{5,6}, Palchikova E.I.⁵, Zanin K.V.⁵, Avdonin P.V.⁷

¹ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningrad Region,

² Sechenov Institute for Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St.Petersburg,

³ City Polyclinic №19, St.Petersburg,

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St.Petersburg,

⁵ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St.Petersburg,

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg,

⁷ Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Summary. The amount of publications devoted to the endothelial cells, on the one hand, and neurological diseases, on the other hand, has been growing rapidly in recent years. Nevertheless, the relationship between the endothelial monolayer and the cells of the nervous system remains poorly studied. This review presents the available information about endothelial markers, molecular and cellular mechanisms for maintaining the integrity of the endothelial monolayer and the violations in some acute and chronic neuropsychiatric diseases. At the molecular level, the most important pathogenetic link in endothelial dysfunction is an imbalance of Ca^{2+} ions,

which is associated with redox imbalance in the cells and increased generation of reactive oxygen species. Genetic and epigenetic factors that cause these disorders and their cause-and-effect relationships are considered. Of the genetic diseases, the most studied are monogenic diseases associated with impaired blood-brain barrier integrity: this is a deficiency of protein molecules that ensure glucose transport, structural and functional integrity of tight junctions and the basement membrane of endothelial cells themselves, as well as mutations in pericytes and smooth muscle cells. Mutations that increase the risk of developing known neurodegenerative diseases, but are also the cause of cerebrovascular pathology, are less studied. The small vessel diseases constitute a whole group of primarily epigenetically caused diseases, the clinical consequence of which is often vascular dementia. Special attention is paid to one of the least studied problems—the pathogenesis of toxicological diseases that occur at different times after acute and chronic organophosphate poisoning. Microangiopathies caused by damage to the endothelium in the central and peripheral nervous systems can be the main cause for the development of delayed effects in organophosphate poisoning. In the absence of effective therapies for neurodegenerative diseases, more and more evidence is emerging about the positive impact of the nutritional structure and healthy lifestyle on the state of blood vessels and the risk of developing these diseases.

Key words: endothelial dysfunction, neurodegeneration, blood-brain barrier, lymphatic system, dementia, organophosphates

Эндотелиальные клетки (ЭК) выстилают кровеносные и лимфатические сосуды, а также камеры сердца, образуя границу между тканями, с одной стороны, и кровью или лимфой, с другой. Такое стратегическое положение эндотелия обуславливает его важнейшую функциональную роль в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и воспалительных процессов. Повреждение эндотелия может одновременно быть и причиной, и следствием многих заболеваний. О состоянии эндотелия свидетельствует фенотип этих клеток, представленный главным образом (транс)мембранными маркерами (поверхностными антигенами) [1, 12]. Диффузный характер расположения кровеносных сосудов, необходимость обеспечения барьерных функций между кровью и другими тканями организма определяет особое назначение ЭК в поддержании гомеостаза и в развитии многих патологических состояний, в том числе, заболеваний центральной и периферической нервной системы.

Наиболее известными морфологическими фенотипами эндотелия являются непрерывный (гематоэнцефалический барьер, ГЭБ), фенестрированный (экзокринные и эндокринные железы, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосудистое сплетение желудочков мозга, клубочки и субпопуляция почечных канальцев), синусоидальный, или прерывистый (печень, селезенка, костный мозг) [12]. Эндотелий ГЭБ представляет собой непрерывный монослой с плотными контактами между клетками, лишенными фенестр, что существенно ограничивает пара- и трансцеллюлярный обмен молекул [9]. Совсем недавно считалось, что ткани мозга лишены лимфатических сосудов, хотя еще в 18 веке итальянский анатом Пало Маскани представил макет лимфатики в менингеальных оболочках мозга. Однако убедительное доказательство существования лимфатического дренажа в ЦНС было получено лишь через два с лишним века благодаря прогрессу в оптических технологиях [8, 65]. В периферических нервных волокнах лимфатический дренаж, который мог бы обеспечить эффективное выведение капиллярного инфильтрата и предотвращать формирование отека, отсутствует [66, 81].

Функциональное состояние сосудов зависит от генетических и эпигенетических факторов. Малые сосуды играют ключевую роль в процессе ауторегуляции мозга. Микрососуды головного мозга составляют 3–4% его объема, их совокупная длина близка к 700 км, а поверхность обмена между кровью и паренхимой головного мозга — около 20 м² [29]. Эндоневральные капилляры нервных волокон также составляют незначительную долю их общего объема, от 2 до 4% [80]. В капиллярах соотношение между поверхностью эндотелия и объемом крови в 100–500 раз больше, чем в артериях и венах, поэтому в них происходят обмен питательными веществами и регуляторными молекулами, а также газообмен [110, 11]. Не удивительно, что патогенез многих, если не всех острых и хронических заболеваний центральной и периферической нервной систем так или иначе связан с нарушением гемато-тканевого барьера; по крайней мере, сведений в пользу такой точки зрения появляется все больше. В настоящее время вопрос стоит не столько о вовлеченности ЭК в патогенез этих заболеваний, сколько о «долевом участии» эндотелия в развитии подобного рода заболеваний, первичности или вторичности нарушений морфофункционального статуса ЭК, их зависимость от генетических и эпигенетических факторов.

Далее мы представим имеющиеся сведения о некоторых маркерах эндотелия, молекулярных и клеточных механизмах поддержания целостности эндотелиального монослоя, о его нарушениях при некоторых острых и хронических заболеваниях центральной и периферической нервной систем. Особое внимание будет уделено патогенезу заболеваний, возникающих на разных сроках после острого и хронического отравления органофосфатами (ОФ).

1. Маркеры эндотелия ГЭБ

Тельца Вейбеля–Палада (WPB), фактор Виллебранда (VWF), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ, CD143) и морфология “булыжной мостовой” долгое время служили обязательными критериями идентификации и подтверж-

дения чистоты культуры ЭК [1]. Современный список эндотелиальных маркеров довольно большой, однако ставшие «классическими» маркеры ЭК по-прежнему являются объектом многочисленных исследований, в том числе в области неврологии. Так, было показано, что АПФ не только превращает ангиотензин I в вазоконстрикторный ангиотензин II и расщепляет брадикинин, но также расщепляет белок бета-амиоида [40]. Среди характерных маркеров ГЭБ — тканеспецифическая щелочная фосфатаза (ТНЩФ), благодаря которой ЭК капилляров головного мозга отличаются от ЭК капилляров других органов [29]. ТНЩФ локализуется в мембранах ЭК кровеносных сосудов головного мозга и в мембранах нейронов, где она индуцирует нейрональную токсичность посредством тау-дефосфорилирования. Эта функция связана с потерей нейронов при болезни Альцгеймера (БА). Уровень ТНЩФ повышается в плазме крови при цереброваскулярных заболеваниях и после черепно-мозговой травмы [29,52]. Экспрессия γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и моноаминоксидазы (МАО) также характерна для ЭК микрососудов головного мозга [29]. Напротив, тромбомодулин практически отсутствует в ЭК головного мозга, хотя в ЭК других органов его экспрессия отчетливо выражена [110].

2. Пери- и параваскулярный транспорт. Глимфатическая система

Внеклеточная жидкость головного мозга включает в себя интерстициальную жидкость (ИСЖ) во внеклеточных пространствах паренхимы головного мозга и спинномозговую жидкость (СМЖ) в желудочках и субарахноидальном пространстве. При исследовании роли белков и других веществ плазмы крови на когнитивные функции необходимо учитывать особенности притока и оттока ИСЖ и СМЖ. Выявлено два пути их перемещения: интрамуральный периартериальный дренаж ИСЖ и дренаж СМЖ по т.н. глимфатической системе. Дисфункция этих путей способствует развитию дисфункции мозга и когнитивных расстройств [109]. Периваскулярная интерстициальная жидкость движется в стенках артериальных сосудов в обратном по отношению к кровотоку направлении, поступая в субарахноидальные пространства, заполненные спинномозговой жидкостью, после чего объединенная жидкость стекает в менингеальные лимфатические сосуды и шейные лимфатические узлы [105]. Глимфатическая система описана в 2012 году в эксперименте на мышах [45]. Глимфатические каналы формируются в интерстиции при потере значительного объема цитоплазмы глиальными клетками (около 60%) во время медленного сна. Поток тканевой жидкости (параваскулярный транспорт) приводится в движение пульсацией пенетрирующих артерий и направлен, соответственно, из периартериального пространства к перивенозному (пространства Вирхова-Робена). Вывод катаболитов (растворимых протеинов, небольших липо-

фильных молекул и др.) облегчается при помощи формирования астроглиальных муфт на венулах. До 50% глиоваскулярного интерфейса муфт состоит из кассетно расположенных аквапориновых каналов AQP4 [46,77]. На уровне капилляров растворенные вещества диффундируют через внеклеточные пространства и поступают в кровь через транспортные системы ЭК и перицитов [105]. Ряд авторов рассматривает глимфатическую систему в качестве ключевой составляющей патогенеза БА.

4. Транс- и парацеллюлярный транспорт

Транспортные системы ГЭБ включают в себя системы эндотелиальных клеток и перицитов. В эндотелиальных клетках имеется транспорт растворенных молекул посредством ферментов и каналов (solute carrier-mediated transport, CMT), рецептор-опосредованный (receptor-mediated transport, RMT), активный транспорт и транспорт ионов. CMT-системы обеспечивают транспорт углеводов, аминокислот, монокарбоксилатов, гормонов, жирных кислот, нуклеотидов, органических анионов и катионов, аминов, холина и витаминов со строгой субстратной специфичностью и направленностью. RMT-системы транспортируют белки, включая трансферрин, инсулин, лептин, аргинин, вазопрессин, бета-амилоид ($A\beta$), гликозилированные белки и аполипопротеины E (APOE) и J (APOJ). Активный транспорт включает в себя АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABC), которые транспортируют ксенобиотики, лекарственные средства, лекарственные конъюгаты и нуклеозиды из эндотелия в кровь. Ионный транспорт обеспечивает перемещение ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , H^+ и Ca^{2+} в ЭК и наружу через АТФазы, унипортеры, обменники и симпортеры [105]. Плотность эндотелиальной выстилки обеспечивается несколькими типами молекул. Ближайшие к базолатеральной мембране адгезивные контакты представлены эндотелиальным (VE) кадгерин и молекулами адгезии эндотелиальных клеток и тромбоцитов-1 (PECAM-1, CD31). Щелевые контакты образуют гемиканалы между эндотелиальными клетками посредством коннексина-30 (CX30) и CX43. Далее обычно следуют молекулы адгезии эндотелиальных клеток (ECAM) и молекулы адгезии JAM-A, -B и -C. Ближайшие к апикальной мембране плотные контакты образованы стимулированным липолизом липопротеином (LSR)/ангулином-1, клаудином-1, -3, -5 и -12, а также окклюдином, который в первую очередь ограничивает параклеточную диффузию растворенных веществ и ионов через эндотелиальный монослой. Клеточные матрицы (скаффолды) zonula occludens ZO-1, -2 и -3 связаны с мембранами клаудинами и окклюдином, с одной стороны, и с актиновыми и винкулиновыми нитями цитоскелета, с другой стороны. Дистрофин функционирует в качестве скаффолда для актина и винкулина, формируя эндотелиальный цитоскелет [105]. Адгезивные контакты образуют гомотипические взаимодействия между соседними клетками и взаимодействуют

с цитоплазматическими катенинами, которые, в свою очередь, взаимодействуют с цитоскелетом. При воспалении адгезивные контакты разъединяются, и через образующиеся щели происходит диффузия малых молекул и миграция лейкоцитов [91]. Эндотелиальные клетки ГЭБ в норме имеют низкую экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, что делает практически невозможным проникновение иммунных клеток в ЦНС. При повреждении ЭК экспрессия адгезивных молекул повышается, создавая благоприятные условия для проникновения лейкоцитов в паренхиму мозга. Так, PECAM-1 и его растворимая форма (sPECAM-1) являются маркерами нейродегенеративных заболеваний, при которых выявлено нарушение целостности ГЭБ. PECAM-1 поддерживает целостность кровеносных сосудов и участвует, несмотря на название, главным образом во взаимодействии лейкоцитов с эндотелием и их трансэндотелиальной миграции при воспалении [50]. ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии, CD54) — одна из главных молекул адгезии, которая обуславливает изменения проницаемости сосудов и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. ICAM-1 связывается с интегринами CD11/CD18 и LFA-1 лейкоцитов, в основном нейтрофилов, после чего они легко проникают в ткани [117]. Важно отметить, что это взаимодействие обуславливает усиленную генерацию H_2O_2 нейтрофилами, т.е. является необходимым условием формирования положительной обратной связи. Экспрессия ICAM-1 увеличивается после активации ЭК активными формами кислорода (АФК) и провоспалительными стимулами, действие которых опосредуется сигнальными путями с участием Akt/PKB, NF- κ B, MAP-киназы p38 и ERK1/2 [3,7,61]. В ЭК сосудов мозга экспрессия ICAM-1 увеличивается через 4 ч после действия стимула и остается повышенной до 72 ч даже после кратковременного воздействия [115].

5. Молекулярные механизмы повреждения и гибели ЭК

Воздействие многих факторов определяет фенотип и продолжительность жизни ЭК. В течение минут они реагируют на изменения гемодинамики, а также на вазоактивные, тромбогенные или воспалительные агенты. Быстрые ответы следуют за линейными рецептор-опосредованными сигнальными путями, сопряженными с входом и/или мобилизацией ионов кальция, активацией фосфорилирования и различных ферментов. Во многих случаях дисбаланс кальция предшествует АФК-индуцированной дисфункции ЭК. Резервуарами ионов кальция служат эндоплазматический ретикулум (ЭР), митохондрии, аппарат Гольджи и лизосомы. В ЭК около 75% ионов Ca^{2+} находится в ЭР и до 25% — в митохондриях [69]. Митохондрии ЭК представляют собой разветвленную сеть, находящуюся в плотном контакте с кальциевыми каналами ЭР и плазматической мембраной [68]. Реперфузия/реоксигенация индуцирует кальциевые колебания [42], которые влияют на состо-

яние митохондрий и усиливают генерацию АФК [22], а также экспрессию и экзоцитоз молекул адгезии [44]. Это усугубляет патологическое состояние эндотелия за счет инфильтрации лейкоцитов, которые вырабатывают собственные АФК. В свою очередь, АФК активируют IP3- и рианодиновые кальциевые каналы ЭР и некоторые каналы суперсемейства TRP плазматической мембраны, что приводит к кальциевой перегрузке ЭК [6,89]. В ЭК TRPM2 рассматривается в качестве основных каналов для входа ионов Ca^{2+} [73]. TRPM2 — неселективные катионные каналы, их эндогенными лигандами являются ADP-рибоза (ADPr) и никотинадениндинуклеотидфосфата (NAADP), но ионы Ca^{2+} и молекулы H_2O_2 могут потенцировать активацию TRPM2 [104]. Каналы TRPM2 считаются сенсорами оксидативного стресса и редокс-статуса клеток, а их активация усиливает дисфункцию эндотелия и повышает вероятность гибели клеток [39]. Так, внеклеточное накопление бета-амилоида нарушает эндотелиальную структуру и функцию посредством активации TRPM2, приводя к перегрузке клеток ионами Ca^{2+} и вазомоторной дисфункции [58].

Источники АФК, действующие на эндотелий, находятся в самих ЭК и находящихся рядом (постоянно или временно) клетках, главным образом это клетки врожденного иммунитета — нейтрофилы, моноциты, макрофаги. Среди источников АФК — митохондрии, NADPH-оксидазы, ксантиоксидаза, пероксидазы, NO-синтазы, цитохром P450, циклооксигеназы, липоксигеназы, моноаминоксидазы, гемоглобин эритроцитов [34,35]. Клетки врожденного иммунитета могут генерировать относительно высокие концентрации АФК для борьбы с патогенами. В то же время, низкие концентрации АФК постоянно образуются практически во всех клетках организма и выполняют сигнальные функции в качестве вторичных посредников в редокс-чувствительных сигнальных путях. Исследование механизмов модуляции внутриклеточного гомеостаза, роли эндогенных и экзогенных источников АФК необходимо для понимания патогенеза заболеваний, действия лекарственных и токсических веществ [6]. Пероксид водорода (H_2O_2) наиболее стабилен по сравнению с другими АФК, при этом он не является радикалом и может свободно проникать через клеточную мембрану ЭК, активируя NOX-2, усиливая оксидативный стресс и повышая тромбогенность ЭК [19]. В то же время, у нокаутных по гену *Nox-2* мышей отмечено нарушение синаптической пластичности и ухудшение показателей когнитивности [57]. Более того, NOX-2-генерируемые АФК необходимы для поддержания мозгового кровотока и функционального состояния нейронов. Среди механизмов запуска эндогенной генерации АФК и модуляции функционального состояния эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов отметим открытые нами феномены усиления чувствительности некоторых подтипов серотониновых рецепторов и возможную роль двупоровых каналов в качестве триггеров такого рода процес-

сов [17,18,108]. Так что предполагаемая стратегия воздействия на NADPH-оксидазу и уровень АФК при лечении цереброваскулярных заболеваний не настолько проста, как может показаться на первый взгляд, и требует дальнейшего изучения.

6. Моногенные заболевания, связанные с нарушениями ГЭБ

У человека выявлен целый ряд моногенных заболеваний, связанных с нарушением целостности ГЭБ. Их можно условно разделить на три группы, в зависимости от ткани, где то или иное нарушение проявляется исключительно или преимущественно [105]. Эндотелиальные нарушения связаны прежде всего с дефицитом транспортера глюкозы (GLUT1). Также известны нарушения синтеза белка MFSD2a (major facilitator superfamily domain-containing protein 2a), обуславливающие развитие одной из разновидностей микроцефалии, и монокарбоксилатного транспортера-8 (MCT8), приводящие к формированию синдрома Аллана-Херндона-Дадли. Кавернозные мальформации головного мозга (СММ) вызваны мутациями в эндотелиальных белках ССМ1–3. Моногенные заболевания, влияющие на плотные контакты ЭК, включают нарушения синтеза окклюдина (синдром Pseudo-TORCH 1) и соединительных адгезивных молекул 3 (JAM3, вызывает геморрагическое повреждение мозга, субэпендимальную кальцификацию и врожденную катаракту). Нарушения базальной мембраны связаны с мутациями, затрагивающими альфа-цепь коллагена IV типа (COL4A1 и COL4A2), которые приводят к порэнцефалии, внутримозговым кровоизлияниям и болезням малых сосудов. Третья группа генетических нарушений связана с перипитами: мутации в гене тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), рецептора PDGF-β (PDGFRB), 2-го члена 20-го семейства растворенных носителей (SLC20A2), ксенотропного и политропного ретровирусного рецептора 1 (XPR1) обуславливают идиопатическую кальцификацию базальных ганглиев. Мутации в гладкомышечных клетках сосудов — это прежде всего в гене белка Notch3 и в гене сериновой пептидазы-1 (HTRA1), что обуславливает развитие церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и церебральной аутосомно-рецессивной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL) соответственно.

Генетические мутации, которые повышают риск развития нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БХ) и боковой амиотрофической склероз (БАС), также являются причиной морфофункциональных нарушений ГЭБ и цереброваскулярной патологии [105]. Так, при генетически обусловленной БА описаны васкуло-тропные мутации белка-предшественника амилоида (APP) E692G (Flemish), E693Q (Dutch), E693K (Italian), E693G (Arctic) и D694N (Iowa), кото-

рые приводят к выраженной церебральной амилоидной ангиопатии (САА), сопровождающейся значительным нарушением целостности ГЭБ. NH2-терминальные мутации APP — KM670/671NL (Swedish) и A673 (Icelandic) — приводят к умеренной САА и менее выраженным нарушением ГЭБ. Состояние сосудов мозга у людей-носителей COOH-концевых мутаций APP — V715M (French), V715A (German), I716V (Florida), V717I (London), V717F (Indiana) и L723P (Australian) не изучена, однако нарушение ГЭБ было показано в эксперименте на трансгенных моделях, несущих мутации Florida, London, Indiana. Нарушения ГЭБ и цереброваскулярная дисфункция выявлены у людей с различными мутациями гена *PSEN1* (кодирует белок пресенилина-1, PS-1 [99], а также в случае наиболее распространенной мутации гена *PSEN2* (N141I) и гена *APOE4* (кодирует аполипопротеин E, APOE4, основной генетический фактор риска спорадической БА).

Из других модифицированных мутациями релевантных белков отметим связывающий фосфатидилинозитол белок сборки клатрина (PICALM, phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein) и кластерин (CLU), которые регулируют клиренс бета-амилоида через ГЭБ, тогда как сортилин-подобный рецептор-1 (SORL1), экспрессируемый в ЭК головного мозга, регулирует в ГЭБ сигналинг, инициируемый PDGF-BB и LRP1. При БАС мутации SOD1 (G93A, G85R и G37R) обуславливают раннее и довольно выраженное нарушение ГЭБ и гемато-спинномозгового барьера (ГСМБ). К патологии ГЭБ приводит мутация в белке хантингтина (экспансия нуклеотидных CAG-повторов), вызывающая БХ. При БП богатая лейцином мутация повторной киназы-2 (LRRK2) приводит к семейному варианту БП, а мутация G2019S LRRK2 обуславливает достаточно выраженное повреждение ГЭБ. Мутации в гене множественной лекарственной устойчивости (MDR1) также приводят к дисфункции ГЭБ [105].

7. Болезни малых сосудов и сосудистая деменция

Болезнь малых (мелких) сосудов головного мозга (БМС) — это обобщенное название нескольких заболеваний, отличающихся по этиологии, механизмам патогенеза и связанных с поражением мелких артерий, артериол, венул и капилляров головного мозга. Признаками БМС при радиологических исследованиях являются небольшие субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивные участки белого вещества, периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга. Основные клинические проявления БМС — это инсульт, снижение когнитивных функций, деменция, психические расстройства, патологическая походка и недержание мочи. В настоящее время не существует эффективных средств терапии этого состояния [62]. В отличие от крупных сосудов, визуализация мелких сосудов *in vivo* представляет собой сложную задачу,

поэтому контролировать развитие заболевания довольно трудно. БМС может прогрессировать на протяжении многих лет без каких-либо симптомов, она широко распространена среди пожилых людей, являясь предшественником инсульта и сосудистой деменции. Установлена связь между МРТ-признаками БМС, деменцией и БА [75]. Нефокальные транзиторные неврологические приступы также связывают с БМС [83].

В соответствии с этиопатогезом существует несколько классификаций БМС. Наиболее распространенными формами БМС являются амилоидные (спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия, ЦАА) и неамилоидные БМС, возникшие вследствие возрастных и/или сосудистых факторов риска, напр., артериосклероза. Менее распространенные формы БМС — это наследственные и генетические, которые достаточно легко отличаются от ЦАА (напр., болезнь Фабри, CADASIL и CARASIL), воспалительные и иммунологически опосредованные БМС, венозный коллагеноз, неамилоидная дегенерация микрососудов при БА, пострадиационная ангиопатия и ряд других [75]. Повреждение ЭК усиливает нарушение регуляции кровотока и приводит к развитию подкорковой сосудистой деменции (СД). Большинство факторов риска БМС являются факторами риска СД и когнитивных расстройств. Одним из наиболее известных факторов риска БМС и СД является гипертония, однако пониженное давление может быть еще более опасным фактором по сравнению с гипертонией. В конечном счете, критическим фактором развития деменции, связанной с БМС, является снижение регионального кровотока вследствие гипоперфузии, гипоксии, ишемии, инсульта [23]. СД — необратимое состояние, сопровождающееся прогрессирующим снижением когнитивных функций, проблемами с памятью, речью и социальными возможностями.

По оценкам ВОЗ, к 2050 году численность населения, страдающего деменцией, увеличится как минимум до 100 миллионов, 15% из которых будут с диагнозом СД [79], что делает СД вторым по распространенности типом деменции после БА. Большая часть СД обусловлена церебральной гипоперфузией [70]. ЭК микрососудов мозга в наибольшей степени страдают от гипоперфузии, в результате которой нарушается целостность ГЭБ. Дисфункция ЭК и гипоперфузия взаимодополняют друг друга, образуя порочный круг, хотя молекулярные механизмы такого взаимовлияния очень слабо изучены [113]. Основными факторами риска развития СД являются старение, ожирение, гипертония, диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, атеросклероз и инсульт. Хроническая или острая гипоперфузия головного мозга приводит к оксидативному стрессу, который является основной или триггером патогенеза. У пациентов с СД выявлены морфофункциональные и ультраструктурные изменения ЭК, такие как снижение содержания митохондрий, усиление пиноцитоза, уменьшение количества плот-

ных контактов, снижение плотности капилляров [113].

Повышение проницаемости сосудов в результате инсульта у пациентов, страдающих сосудистой деменцией, способствует усугублению когнитивных нарушений. В то же время, компоненты плазмы крови могут проникать в паренхиму мозга в области гиппокампа и перивентрикулярных участков, где нет классического ГЭБ и проницаемость сосудов исходно повышена [109]. Развитие атеросклероза в среднем возрасте повышает вероятность развития СД и БМС, притом что атеросклероз не определяет развитие БА [36].

8. Роль эндотелия сосудов при эпигенетически обусловленных неврологических заболеваниях

При хронических нейродегенеративных заболеваниях и острых неврологических расстройствах наблюдаются морфофункциональные нарушения сосудов, которые не связаны с генетическими мутациями. В настоящем разделе мы рассмотрим некоторые из этих заболеваний, которые достаточно хорошо известны и для которых данный аспект патогенеза более или менее понятен.

8.1. Болезнь Альцгеймера

Основными факторами риска, влияющими на цереброваскулярную дисфункцию и развитие БА, являются гипертония, диабет, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, а также загрязнение окружающей среды и малоподвижный образ жизни [105]. Более того, ранняя цереброваскулярная дисфункция является неотъемлемым атрибутом БА и сопряженных с ней когнитивных нарушений, наряду с классическими маркерами — бета-амилоидными бляшками и гиперфосфорилированными тау-белками [15].

8.2. Болезнь Паркинсона

Этиология идиопатической БП очень слабо изучена, но предполагается, что сосудистые факторы ускоряют возникновение двигательных и когнитивных нарушений на ранних стадиях БП [67]. Дисфункция кровеносных сосудов отмечена во всех базальных ганглиях пациентов с БП, она обусловлена нарушением целостности ГЭБ и морфофункциональными признаками поражения ЭК. Выявлены микрокровоизлияния, снижение активности процесса выведения ксенобиотиков, аберрантный ангиогенез с повышенным количеством ЭК, снижение количества плотных и адгезивных контактов, изменения базальной мембраны капилляров [38, 88]. Это рано или поздно приводит к нейротоксическим накоплениям фибриногена и фибрина, тромбина, плазминогена и плазмина, а также к экстравазации эритроцитов, выделению гемоглобина (Hb) и железа (Fe²⁺), генерации АФК. Все эти факторы повреждают дофаминергические нейроны черной субстанции, в них накапливаются тельца Леви, образующиеся из ни-

тевидных олигомеров α -синуклеина. Следует отметить, что микрокровоизлияния более распространены у пациентов с БП, имеющих клинические признаки деменции, по сравнению с пациентами без деменции, а также коррелируют с поражениями белого вещества [38]. При исследовании роли ЭК в патогенезе БП важно понимать, что α -синуклеин может пересекать ГЭБ в обоих направлениях и что его выведение из мозга через ГЭБ представляет собой LRP1-опосредованный транцитоз, тогда как переносчик ABCB1 (P-gp) в этом процессе не задействован [103]. Что касается поступления α -синуклеина в мозг из кровеносного русла, было показано, что оно возрастает после воздействия эндотоксина (липополисахарида) на эндотелий ГЭБ [103].

Для улучшения двигательных симптомов при БП обычно используется глубокая стимуляция головного мозга (метод хирургического лечения, заключающийся в имплантации устройства, которое посылает электрические импульсы в определенную часть мозга). Ее эффективность связана с улучшением состояния микрососудов головного мозга [88]. У пациентов с БП после глубокой стимуляции наблюдается увеличение длины и плотности капилляров, увеличение экспрессии белков плотных и адгезивных контактов, уменьшение периваскулярного IgG.

8.3. Боковой амиотрофический склероз

Примерно в 90% случаях БАС возникает спорадически без явных генетических оснований [13]. При этом имеются веские доказательства повреждения ГЭБ и гемато-спинномозгового барьера (ГСМБ). Имеет место утрата межэндотелиальных плотных контактов и нарушение целостности ГЭБ и ГСМБ, что приводит к экстравазации эритроцитов и накоплению в периваскулярном пространстве белков плазмы крови (фибрин, фибриноген, тромбин, IgG и др.), которые обнаруживаются в спинном мозге и моторной коре у людей со спорадическими и семейными формами БАС, а также при моделировании заболевания у грызунов с различными человеческими мутациями *SOD1* [32, 33, 116]. Экстравация эритроцитов приводит к высвобождению нейротоксического гемоглобина (Hb) и свободного железа (Fe^{2+}), что способствует образованию АФК и гибели двигательных нейронов. Белки плазмы крови (напр., фибриноген) активируют микроглию, усиливая гибель двигательных нейронов. Перикапиллярные ножки астроцитов становятся отекающими и отделяются от капилляров, периваскулярное пространство расширяется, базальная мембрана разрушается [105].

8.4. Рассеянный склероз (РС)

Это заболевание аутоиммунной природы, при котором клетки иммунной системы (периферические макрофаги, Т- и В-лимфоциты) проникают в мозг через поврежденный ГЭБ и атакуют миелиновую оболочку нервных волокон [82]. Ключевым

патофизиологическим событием является инфильтрация энцефалитогенных лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ на уровне капилляров и посткапиллярных венул, которая включает в себя этапы захвата, роллинга, активации, адгезии, переползания (кролинга), транс- или параклеточного диапедеза. Отличительными признаками РС являются сосудистая дисфункция, нейровоспаление и дегенерация олигодендроцитов, демиелинизация и потеря нейронов. Начинается все с нарушения целостности ГЭБ, накопления нейротоксических белков плазмы крови (главным образом фибриногена и фибрина), снижения экспрессии белков плотных контактов и дегенерации ЭК. Процесс проникновения лейкоцитов связан с непрерывным молекулярным взаимодействием лейкоцитов и ЭК. Захват и роллинг лейкоцитов опосредованы взаимодействием между гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 лейкоцитов (PSGL1, CD162) и эндотелиальными Е- и Р-селектинами (CD62). Адгезия опосредована взаимодействиями между лейкоцитарными антигенами LFA-1 (интегрин $\alpha L\beta 2$) и VLA-4 (интегрин $\alpha 4\beta 1$) и эндотелиальными антигенами ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106). Переползание (кролинг) опосредовано главным образом межклеточными адгезионными белками эндотелия ICAM-1 и ICAM-2. Для трансэндотелиального диапедеза помимо экспрессии ICAM-1 необходима экспрессия других эндотелиальных белков: кавеолина-1, JAM-A (адгезионная молекула плотных контактов), PECAM1 (CD31) и CD99 (О-гликозилированный трансмембранный белок). Со стороны лейкоцитов необходима экспрессия $\alpha 4$ -интегрина (CD49), LFA-1, PECAM1 и CD99. Параклеточный диапедез регулируется эндотелиальными VE-кадгеринами, JAM-A, ESAM, PECAM1, CD99 и лейкоцитарными LFA-1, PECAM1 и CD99 [105].

8.5. Другие хронические нейродегенеративные заболевания

В данном разделе отметим ВИЧ-ассоциированную деменцию (ВАД) и хроническую травматическую энцефалопатию (ХТЭ). ВИЧ-инфицированные моноциты/макрофаги проходят через ГЭБ и проникают в мозг [102]. Постмортальные исследования мозга при ВАД или ВИЧ-энцефалите свидетельствуют о дегенерации микрососудов и повреждении ГЭБ, снижении количества плотных контактов, разрушении базальных мембран капилляров, снижении экспрессии ABCB1 (P-gp) эндотелиальными клетками микрососудов мозга [87]. Кроме того, МРТ-исследования свидетельствуют о болезни мелких сосудов у пациентов с ВАД [71].

ХТЭ характеризуется периваскулярным накоплением TAR-ДНК-связывающего белка-43 (TDP-43) и нейрофибрилярных клубков гиперфосфорилированного тау-белка [21]. Болезнь развивается главным образом у спортсменов: футболистов, борцов, боксеров. В постмортальных исследованиях выявляют отек мозга, расширенные перива-

скулярные пространства, инфильтрацию лейкоцитов, периваскулярные макрофаги, содержащие гемосидерин [105].

8.6. Острые неврологические расстройства

Среди острых неврологических расстройств, связанных с поражением ЭК сосудов мозга, наиболее известными являются инсульт, эпилепсия, травматические поражения головного и спинного мозга. Дисфункция ГЭБ является характерной особенностью как ишемического, так и геморрагического инсульта [54]. При ишемическом инсульте, который диагностируют примерно в 85% случаях всех инсультов, происходит выход клеток и плазмы крови в паренхиму головного мозга вследствие нарушения целостности эндотелиального монослоя [51]. Связанное с этим нарушение водного и ионного гомеостаза приводит к отеку мозга, а инфильтрация лейкоцитов усиливает воспалительные реакции [43]. Повышение проницаемости ГЭБ — процесс двухфазный. Первая фаза обусловлена изменениями цитоскелета ЭК через 30–60 мин после ишемии/реперфузии, вторая фаза — ферментативным расщеплением белков плотных контактов после рекрутирования воспалительных клеток [100].

Повреждение сосудов — одно из ключевых звеньев патогенеза после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [20, 37]. Дисфункция или разрыв микрососудов ГЭБ активирует коагуляцию, в результате резко снижается кровоток, белки плазмы крови (фибрин, фибриноген, тромбин, альбумин и др.) проникают в мозг. Как и при инсульте, изменения ГЭБ после ЧМТ происходят в две фазы: первая — в течение нескольких часов после травмы, вторая — примерно через трое суток, когда происходит активация воспалительных клеток.

Разрушение ГСМБ после повреждения спинного мозга обуславливает проникновение лейкоцитов в поврежденную паренхиму и способствует его вторичному повреждению [60]. В экспериментах на грызунах установлено, что нарушение целостности ГСМБ происходит в течение 5 мин после травмы спинного мозга, тогда как на восстановление требуется до 28 дней после травмы, при условии отсутствия новой [114]. Возможно двухфазное открытие барьера: первый пик утечки белков плазмы крови наступает через несколько часов после травмы, второй пик — через 3–7 суток.

При эпилепсии повышена плотность микрососудов, отмечено снижение количества плотных контактов и утечка IgG [94]. Дисфункция ГЭБ положительно коррелирует с частотой приступов и не связана с потерей нейронов. Связь между эпилепсией и нарушением ГЭБ является двунаправленной: нарушение целостности ГЭБ — например, вследствие ЧМТ, — может стать причиной эпилепсии; с другой стороны, изменения проницаемости ГЭБ могут привести к прогрессированию эпилепсии, что усложняет лечение [55].

9. О роли эндотелия в развитии патологии, индуцированной органофосфатами

Органофосфаты (ОФ) принадлежат к числу четырех наиболее распространенных и опасных ксенобиотиков, обладающих нейротоксическим эффектом (три других — это свинец, метилртуть и полихлорированные бифенилы) [85]. В настоящее время идентифицируют четыре состояния, обусловленные нейротоксическим действием ОФ: холинергический синдром (криз), промежуточный синдром, ОФ-индуцированная отставленная полинейропатия (ОФИП) и нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ОФ (НПР) [48].

9.1. Холинергический синдром

Это наиболее известное и хорошо изученное состояние, которое регистрируется ежегодно по всему миру, но в первую очередь в слаборазвитых и развивающихся странах, где не очень строго следят за соблюдением правил безопасности при работе с фосфорорганическими пестицидами и где довольно высокий уровень попыток суицида с применением ОФ. Смертность при острых отравлениях составляет не менее 15% [49]. Клинические симптомы и диагностические критерии холинергического синдрома описаны во многих статьях и учебниках по токсикологии (см., напр., [4,48]). Они связаны, прежде всего, с подавлением активности синаптической ацетилхолинэстеразы (АХЭ), последующим накоплением ацетилхолина и, как следствие, гиперактивацией никотиновых и мускариновых рецепторов.

Одним из клинических проявлений и ближайших последствий острого отравления органофосфатами является эпилептический статус (эпистатус). Это состояние, при котором эпилептические припадки следуют один за другим (обычно более 30 мин), и в промежутках между припадками больной не приходит в сознание. Радикальным отличием эпистатуса от единичного эпилептического припадка является неспособность организма к его купированию. Ранняя фаза судорожной активности (холинергическая фаза токсикогенной стадии отравления, до 5 мин после начала приступа) сначала обретает смешанную холинергическую и нехолинергическую модуляцию (5–40 мин), а затем трансформируется в нехолинергическую фазу токсикогенной стадии отравления [106]. При эпистатусе происходит инактивация ГАМК_A-рецепторов вследствие их интернализации, но активация NMDA-рецепторов вследствие повышения их экспрессии в синаптических мембранах [78]. Нейропатология, вызванная судорогами, обусловлена прежде всего глутаматергической эксайтотоксичностью вследствие дисбаланса возбуждающих и тормозных механизмов ЦНС. Неконтролируемый эпистатус существенно повышает риск повреждения головного мозга даже при своевременном оказании медицинской помощи и без серьезных сопутствующих заболе-

ваний [28]. Одним из критериев целостности ГЭБ является его высокая селективность по отношению к белкам плазмы крови, в частности к альбумину. Когда целостность ГЭБ не нарушена, альбумин практически отсутствует в паренхиме головного мозга. Однако альбумин был обнаружен в коре головного мозга грызунов при моделировании эпистатуса с применением пилокарпина и диизопропилфторфосфата (ДФФ) [96, 111].

9.2. Промежуточный синдром

Это состояние возникает с частотой от 7,7% до 84% в течение 1-4 суток после острого отравления органофосфатами, когда клинические признаки (симптомы) холинергического синдрома (миоз, фасцикуляции и т.д.) уже не проявляются [47]. Это состояние является следствием поражения нервно-мышечных синапсов дыхательных мышц (диафрагма, межреберные мышцы), сгибателей шеи, отводящих мышц плеча и сгибателей бедер, однако его этиология и факторы риска все еще малопонятны. Дыхательная недостаточность является не только одним из клинических признаков промежуточного синдрома, но и основным фактором вероятного танатогенеза. На молекулярном и ультраструктурном уровне развитие промежуточного синдрома и сопряженной с ним миопатии связывают с продолжительным ингибированием АХЭ, десенситизацией и сниженной экспрессией никотиновых рецепторов, оксидативным стрессом, некрозом мышечных волокон [10].

Продолжительность искусственной вентиляции легких при остром отравлении ОФ может стать одним из факторов риска, определяющих заболеваемость и смертность, наряду с возрастом и тяжестью отравления [84]. Причиной тому является повышение уровня газовых микроэмбол и/или гипероксия: эти факторы обуславливают активацию эндотелиальных гидролаз и, как следствие, уменьшение толщины эндотелиального гликокаликса, что, в свою очередь, приводит к нарушению механотрансдукции, генерации оксида азота эндотелиальными клетками, повышению уровня АФК и проницаемости эндотелиального монослоя [76]. В организме человека в норме эндотелиальный слой гликокаликса удерживает до 1 литра плазмы крови (20%), мажорным белком которой является альбумин; эта пристеночная фракция плазмы имеет повышенное коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление, составляющее порядка 60% всего онкотического давления плазмы крови [86]. Уменьшение гликокаликса приводит к уменьшению онкотического давления и гиповолемии, так что соответствующая компенсация могла бы стать одним из терапевтических факторов при остром отравлении ОФ с целью снижения риска смертельного исхода и предупреждения оставленной патологии. И действительно, описаны случаи успешного применения свежемороженой плазмы при лечении промежуточного синдрома [119].

9.3. ОФ-индуцированные полинейропатии

ОФИП развиваются в результате диффузного поражения периферических нервов — их аксонов (аксональные полинейропатии), миелиновой оболочки (демиелинизирующие полинейропатии) либо тел нейронов (нейропатии). Считается, что в основе патогенеза полинейропатий аксонального типа лежит генерализованное повреждение осевых цилиндров периферических нервов. Аксональная дегенерация (аксонопатия) — результат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и/или нарушения аксонального транспорта. Миелиновая оболочка при аксонопатиях страдает вторично (вторичная демиелинизация). Миелин может повреждаться в результате ишемии нервов (поражение *vasa nervorum*), отложения токсичных для нерва веществ или иммунных комплексов в эндоневрии [35, 38].

На молекулярном уровне пусковым механизмом, обуславливающим развитие ОФИП, считается ингибирование и последующее «старение» не менее 70% нейропатической эстеразы (neuropathy target esterase, NTE) — интегрального фермента мембран нейронов, позже идентифицированного как фосфолипаза В (PLB, лизофосфолипаза), физиологическим субстратом которого является лизолецитин (лизофосфатидилхолин) [24]. Накопление лизолецитина в мембранах нейронов ведет к нарушению формирования нейритов (аксонов) и целостности уже существующих аксонов, т.к. NTE (PLB) участвует в антероградном транспорте макромолекул в дистальные участки аксона [93]. Подавление активности NTE связывают с нарушением баланса ионов кальция и активацией цистеиновых протеаз [101].

9.4. Нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ОФ

Возникновение ННР не связано с острым отравлением ОФ и сопутствующим подавлением активности АХЭ [96]. Диагностические критерии ННР весьма расплывчаты, так что это состояние вряд ли можно рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу. Среди симптомов ННР — когнитивные расстройства (ослабление памяти, ухудшение концентрации внимания, снижение скорости обработки информации), изменение настроения (беспокойство, депрессия, психотические симптомы, эмоциональный дисбаланс, частые мысли о суициде), хроническая усталость, периферическая нейропатия и экстрапиримидные симптомы (дистония, тремор в покое, брадикардия, постуральная нестабильность, ригидность мышц лица) [48]. Депрессию и попытки суицида сельскохозяйственных рабочих, регулярно контактирующих с пестицидами, связывают с нарушением баланса серотонина в ЦНС [63]. Воспалительные процессы и оксидативный стресс служат дежурным объяснением нейротоксических эффектов малых доз ОФ [95], последствием ко-

торых могут быть нейродегенеративные заболевания, такие как БП, БА, РС [59].

9.5. О механизмах развития нейродегенеративных и психических заболеваний после отравления ОФ: роль эндотелия сосудов

Недавний анализ литературных данных выявил отсутствие убедительных доказательств возникновения психических/когнитивных расстройств вследствие хронического отравления ОФ [53]. Это вовсе не означает, что таких заболеваний/расстройств нет и быть не может; такое состояние дел объясняют отсутствием общепринятой методологии поиска причинно-следственных связей в данной области медицины. В связи с этим важно понимать, что четыре вышеописанных патологических состояния, возникающих вследствие отравления ОФ, не отражают всю палитру коморбидности или полиморбидности, если учитывать множество факторов генетического, климатического, социального характера, связанных с конкретным человеком. Однократное острое, неоднократное подострое и хроническое отравление малыми дозами ОФ обуславливают развитие как известных нейродегенеративных и психических заболеваний, так и малоизвестных, нозологическая принадлежность которых до конца не установлена [112]. К известным, помимо ОФИП, относятся такие заболевания как деменция (неясно, судистая или смешанного типа), синдром дефицита внимания и гиперактивности, БП, БАС, РС [59, 98, 107]. Патогенез этих заболеваний сопряжен с воспалительными процессами в ЦНС, периферических нервных волокнах и кровеносных сосудах [26, 35]. Роль АФК в развитии нейродегенеративных заболеваний подчеркивается практически всеми, кто занимался изучением этого вопроса. Более того, исследование некоторых ОФ-индуцированных заболеваний (в частности, БАС) позволило акцентировать внимание на таких малоизвестных ферментах антиоксидантной защиты как параоксоназа 2 (PON2), роль которой состоит в разложении пероксида водорода в клетках [98]. Особое значение имеет активность PON2 в клетках эндотелия сосудов [31, 41].

Несмотря на имеющуюся информацию о роли эндотелия в развитии ОФ-индуцированной патологии, далеко не всегда эта роль очевидна. Так, если мы говорим, что в основе аксональной полинейропатии лежат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и связанные с этим нарушения аксонального транспорта [56], то вряд ли при этом думаем о кровеносных сосудах, по которым движутся эритроциты, в которых находится кислород, без которого ни о какой выработке энергии не может быть и речи. В связи с рассматриваемой проблемой следует напомнить, что не только нейрональные и нервно-мышечные синапсы, но и ЭК имеют признаки вегетативной холинергической регуляции. Благодаря изучению экспрессии

мускариновых рецепторов, ЭК стали известны в 1980 году как источник эндотелий-зависимого расслабляющего фактора; позже выяснилось, что это оксид азота. В мембране ЭК были также обнаружены N-холинорецепторы, показана активность АХЭ, в клетках выявлена холинацетилтрансфераза и везикулярная система транспорта ацетилхолина [35]. Будучи в стороне от этих фундаментальных исследований, но работая с контингентом на объектах по производству химического оружия, сотрудники НИИ ГПЭЧ в 1980-х годах впервые в мире заявили о том, что последствия острых отравлений ОФ не сводятся к промежуточному синдрому или ОФИП [5]. Говоря о «микроорганических расстройствах неясной этиологии» в ЦНС и других органах, Ю.И. Мусийчук и Л.В. Янно интуитивно приблизились к пониманию роли эндотелия сосудов в развитии не только полинейропатии, но и других патологических состояний, которые сейчас подходят под определение БМС и вероятность возникновения которых выше по сравнению с ОФИП.

На рубеже веков очень мало работ было посвящено исследованию влияния ОФ на эндотелий. Так, исследование легочной ткани мышей при их отравлении O,O,S-триметилфосфоротиоатом выявило значительное увеличение массы легких и процентного содержания в них воды, что справедливо связали с нарушением проницаемости капилляров и последующим отеком [30]. В другом исследовании хлорпирифос в широком диапазоне концентраций не показал влияния на изолированную грудную аорту, хотя активность АХЭ в плазме была снижена, в то время как активность ЛДГ, АЛТ, АСТ и ГГТ, наряду с уровнем NO в плазме крови были повышены в группе отравленных животных [118]. В наших исследованиях мы также обратили внимание на повреждение эндотелия сосудов при развитии ОФ-индуцированной патологии [72, 90]. Мы были одними из первых, кто заявил в 2000-х о том, что микроангиопатии, вызванные повреждением эндотелия, особенно в тканях нервной системы, могут быть основной причиной развития отставленных эффектов при отравлении ОФ; значение такого рода повреждений становится все более очевидным в последние годы [35, 97]. Взаимосвязь между кровоснабжением нервных волокон и нервно-мышечной проводимостью представляет существенный интерес, принимая во внимание небольшую долю эндоневральных капилляров в структуре нервных волокон и отсутствие лимфатического дренажа.

Заключение

Выше были представлены сведения об эндотелиальных клетках, маркерах эндотелия в норме и при патологических отклонениях в нервной системе, механизмах поддержания целостности эндотелиального монослоя, главным образом ГЭБ, системах переноса интерстициальной и спинномозговой жидкостей во внеклеточных пространствах головного мозга, системах транс- и парацел-

люлярного транспорта, некоторых молекулярных механизмах повреждения и гибели ЭК. Были рассмотрены острые и хронические заболевания психоневрологической природы, патогенез которых так или иначе сопряжен с поражением целостности эндотелиального монослоя. Были представлены генетические и эпигенетические факторы, обуславливающие эти заболевания, причинно-следственные взаимосвязи между ними. Особое внимание было уделено одной из наименее изученных проблем — патогенезу заболеваний токсикологической природы, возникающих на разных сроках после острого и хронического отравления ОФ. В рамках одного обзора невозможно охватить весь комплекс проблем, связанных с данной тематикой. В частности, незатронутой осталась проблема профилактики неврологических заболеваний и терапевтической помощи пациентам с клиническими признаками этих заболеваний, с учетом «эндотелиальной» составляющей патогенеза. В связи с этим следует упомянуть, что в настоящее время повышенное внимание привлекают особенности образа жизни, в частности, показатели качества диеты, компоненты питания и его калорийность. Так, установлена связь между ожирением материнского организма и развитием нейродегенеративных заболеваний у ребенка [25], установлено позитивное влияние кетогенной диеты и интервального голодания как профи-

лактических и даже лечебных факторов при нейродегенеративных заболеваниях [16, 64, 74]. Это особенно актуально для оценки состояния эндотелия и корректировки сосудистых заболеваний. Существует тесная связь между структурой питания и экспрессией эндотелиальных маркеров. Условно здоровые продукты или блюда, в частности, фрукты и овощи, потребляемые регулярно, оказывают положительное влияние на функциональное состояние эндотелия, что можно оценить по уровню его маркеров, таких как молекулы sICAM-1, sVCAM-1, E-селектин и ряд других. «Западная» диета (преимущественно мясо, сладости, рафинированные продукты и жареные блюда) коррелирует с маркерами воспаления и атерогенеза [27], тогда как умеренная физическая активность положительно влияет как на маркеры эндотелия, так и на когнитивные способности у пожилых людей [14].

Новые концепции, методы исследований, новые способы целевого воздействия на клетки и организм в целом дают нам уверенность в разработке более естественных подходов к решению проблем здоровья сосудов мозга, психических и нейродегенеративных заболеваний человека.

Благодарности: работа выполнена при поддержке госпрограммы АААА-А18-118012290142-9.

Литература / References

1. Гончаров Н.В., Попова П.И., Авдонин П.П., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Корф Е.А., Авдонин П.В. Маркеры эндотелиальных клеток в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2020; 37(1):3-21. [Goncharov NV, Popova PI, Avdonin PP, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, Korf EA, Avdonin PV. Endothelial Markers in Health and Disease. *Biologicheskie Membrany*. 2020; 37(1):3-21 (In Russ.).]
2. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(6):22-25. [Kovrazhkina EA. Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 113(6):22-25 (In Russ.).]
3. Кудрявцев И.В., Гарнюк В.В., Надеев А.Д., Гончаров Н.В. Пероксид водорода модулирует экспрессию поверхностных антигенов эндотелиальными клетками пупочной вены человека при воздействии *in vitro*. Биологические мембраны. 2013; 30(5):438-444. [Kudryavtsev IV, Garnyuk VV, Goncharov NV, Nadeev AD. Hydrogen peroxide modulates expression of surface antigens by human umbilical vein endothelial cells *in vitro*. *Biologicheskie membrany*. 2013; 30(5):438-444 (In Russ.).]
4. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб:Фолиант; 2004:570. [Kucenko S.A. *Osnovi toksikologii*. SPb:Foliant; 2004:570 (In Russ.).]
5. Мусийчук Ю.И., Янно Л.В. К проблеме отдаленных последствий действия химических веществ у людей. Гигиена труда. 1988; 8:4-7. [Musiychuk Yu I, Yanno LV. To the problem of the long-term effects of chemicals in humans. *Gigiena truda*. 1988; 8:4-7 (In Russ.).]
6. Надеев А.Д., Зинченко В.П., Авдонин П.В., Гончаров Н.В. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода. Токсикологический вестник. 2014; 2(125):22-27. [Nadeev AD, Zinchenko VP, Avdonon PV, Goncharov NV. Toxic and signal properties of active form of oxygen. *Toksilogicheskii vestnik*. 2014; 2(125):22-27 (In Russ.).]
7. Надеев А.Д., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Авдонин П.В., Зинченко В.П., Гончаров Н.В. Индукция апоптоза и некроза клеток эндотелия пупочной вены человека пероксидом водорода. Цитология. 2015; 57(12):909-916. [Nadeev AD, Kudryavtsev IV, Serebriakova MK, Avdonin PV, Zinchenko VP, Goncharov NV. Dual Proapoptotic and pronecrotic effect of hydrogen peroxide on human umbilical vein endothelial cells. *Citologia*. 2015; 57(12):909-916 (In Russ.).]
8. Семьякина-Глушковская О.В. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 6:39-50. [Semyachkina-Glushkovskaya OV. Lymphatic system of meningeal membranes of the brain. *Sibirskoe*

- medicinskoe obozrenie. 2017; 6:39-50 (In Russ.)] doi: 10.20333/2500136-2017-6-39-50.
9. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev Neurosci.* 2006;7(1):41-53.
 10. Abdollahi M., Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;258:309-314.
 11. Adam AP. Regulation of endothelial adherens junctions by tyrosine phosphorylation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015: doi.org/10.1155/2015/272858
 12. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb. Perspect.* 2012;2(1):doi:10.1101/cshperspect.a006429
 13. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:96-104.
 14. Alghadir AH., Gabr SA., Al-Eisa ES. Effects of moderate aerobic exercise on cognitive abilities and redox state biomarkers in older adults. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. doi:10.1155/2016/2545168.
 15. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2016; 15(9):934-943.
 16. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR, Walker MC, Williams RSB. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17(1):84-93.
 17. Avdonin PV, Nadeev AD, Mironova GY, Zharkikh IL, Avdonin PP, Goncharov NV. Enhancement by Hydrogen Peroxide of Calcium Signals in Endothelial Cells Induced by 5-HT_{1B} and 5-HT_{2B} Receptor Agonists. *Oxid Med Cell Longev.* 2019:1701478-1701478.
 18. Avdonin PV, Nadeev AD, Tsitrin EB, Tsitrina AA, Avdonin PP, Mironova GY, Zharkikh IL, Goncharov NV. Involvement of two-pore channels in hydrogen peroxide-induced increase in the level of calcium ions in the cytoplasm of human umbilical vein endothelial cells. *Dokl Biochem Biophys.* 2017; 474(1):209-212.
 19. Avdonin PV, Rybakova EY, Avdonin PP, Trufanov SK, Mironova GY, Tsitrina AA, Goncharov NV. VAS2870 Inhibits Histamine-Induced Calcium Signaling and vWF Secretion in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Cells.* 2019;8(2):1-12.
 20. Başkaya MK, Rao AM, Doğan A, Donaldson D, Dempsey RJ. The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett.* 1997; 226:33-36.
 21. Baugh CM, Robbins CA, Stern RA, McKee AC. Current understanding of chronic traumatic encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16:306.
 22. Camello-Almaraz C., Gomez-Pinilla PJ., Pozo MJ., Camello PJ. Mitochondrial reactive oxygen species and Ca²⁺ signaling. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291(5):1082-1088.
 23. Caruso P, Signori R, Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15:259-281.
 24. Chang PA, Wu YJ. Neuropathy target esterase: an essential enzyme for neural development and axonal maintenance. *J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42:573-575.
 25. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *J Mol Sci.* 2017; 18(5): pii: E1093.
 26. de Araujo Furtado M, Rossetti F, Chanda S, Yourick D. Exposure to nerve agents: from status epilepticus to neuroinflammation, brain damage, neurogenesis and epilepsy. *Neurotoxicology.* 2012; 33(6):1476-90.
 27. Defago MD, Elorriaga N, Irazola VE, Rubinstein A.L. Influence of food patterns on endothelial biomarkers: A systematic review. *Clin. Hypertens.* 2020; 16(12):907-913.
 28. DeLorenzo RJ, Kirmani B, Deshpande LS, Jak-kampudi V, Towne AR, Waterhouse E, Garnett L, Ramakrishnan V. Comparisons of the mortality and clinical presentations of status epilepticus in private practice community and university hospital settings in Richmond, Virginia. *Seizure.* 2009; 18:405-411.
 29. Deracinois B., Lenfant AM., Dehouck MP., Flahaut C. Tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) in vessels of the brain. *Subcell. Biochem.* 2015; 76:125-151.
 30. Durham SK. Imamura Morphogenesis of O,O,S-trimethyl phosphorothioate-induced pulmonary injury in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988; 96(3):417-428.
 31. Ebert J, Wilgenbus P, Teiber JF, Jurk K, Schwierczek K, Döhrmann M, Xia N, Li H, Spiecker L, Ruf W, Horke S. Paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor. *Blood.* 2018; 131(19): 2161-2172.
 32. Engelhardt JI, Appel SH. IgG reactivity in the spinal cord and motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1990.; 47:1210-1216.
 33. Garbuzova-Davis S, Hernandez-Ontiveros DG, Rodrigues MCO, Haller E, Frisina-Deyo A, Mirtyl S, Sallot S, Saporta S, Borlongan CV, Sanberg PR. Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res.* 2012; 1469:114-128.
 34. Goncharov NV, Nadeev AD, Zharkikh IL, Jenkins RO. Reactive oxygen species in pathogenesis of atherosclerosis. *Current Pharm. Design.* 2015; 21(9):1134-1146.
 35. Goncharov NV., Nadeev AD., Jenkins RO., & Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017:1-27.

36. Gustavsson AM, van Westen D, Stomrud E, Engström G, Nägga K, Hansson O. Midlife Atherosclerosis and Development of Alzheimer or Vascular Dementia. *Ann Neurol.* 2020; 87(1): 52-62.
37. Habgood MD, Bye N, Dziegielewska KM, Ek CJ, Lane MA, Potter A, Morganti-Kossmann C, Saunders NR. Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice. *Eur J Neurosci.* 2007; 25:231-238.
38. Ham JH, Yi H, Sunwoo MK, Hong JY, Sohn YH, Lee PH. Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014; 261:1628-1635.
39. Hara Y., Wakamori M., Ishii M., Maeno E., Nishida M., Yoshida T., Yamada H., Shimizu S., Mori E., Kudoh J., Shimizu N., Kurose H., Okada Y., Imoto K., Mori Y. LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol. Cell.* 2002; 9(1):163-173.
40. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid β -protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(45):37644-37650.
41. Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Krüger M, Strand D, Förstermann U. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. *Circulation.* 2007; 115(15): 2055-64.
42. Hu Q, Ziegelstein RC. Hypoxia/reoxygenation stimulates intracellular calcium oscillations in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102(20):2541-2547.
43. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006; 66:232-245.
44. Ichimura H, Parthasarathi K., Quadri S, Issekutz AC, Bhattacharya J. Mechano-oxidative coupling by mitochondria induces proinflammatory responses in lung venular capillaries. *J. Clin. Invest.* 2003;111(5):691-699.
45. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA., Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012; 4(147):111 doi:10.1126/scitranslmed.3003748.
46. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015; 40(12):2583-2599.
47. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *NeuroToxicology.* 2003; 24:43-53.
48. Jokanović M. Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology.* 2018; 410:125-131.
49. Jokanović M, Antonijević B, Vučinić S. Epidemiological studies of anticholinesterase pesticide poisoning in Serbia. *Anticholinesterase Pesticides: Metabolism, Neurotoxicity and Epidemiology/Sato H and Gupta RC, editors; 2010:481-494.*
50. Kalinowska A, Losy J. PECAM-1, a key player in neuroinflammation. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(12):1284-1290.
51. Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* 2015; 282:4067-4079.
52. Kellett KAB, Hooper NM. The role of tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) in neurodegenerative diseases: Alzheimer's disease in the focus. *Subcell. Biochem.* 2015; 76:363-374.
53. Khan N, Kennedy A, Cotton J, Brumby S. A Pest to Mental Health? Exploring the Link between Exposure to Agrichemicals in Farmers and Mental Health. *J Environ Res Public Health.* 2019; 16(8): doi.org/10.3390/ijerph16081327
54. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012; 79(1):52-57.
55. Kim SY, Buckwalter M, Soreq H, Vezzani A, Kaufer D. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis. *Epilepsia.* 2012; 53(6):37-44.
56. Kiryu-Seo S, Kiyama H. Mitochondrial behavior during axon regeneration/degeneration in vivo. *NeurosciRes.* 2019; 139:42-47.
57. Kishida KT, Hoeffler CA., Hu D., Pao M., Holland SM., Klann E. Synaptic plasticity deficits and mild memory impairments in mouse models of chronic granulomatous disease. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26:5908-5920.
58. Koizumi K, Wang G, Park L. Endothelial dysfunction and amyloid- β -induced neurovascular alterations. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2016; 36(2):155-165.
59. Kori RK, Singh MK, Jain AK, Yadav RS. Neurochemical and Behavioral Dysfunctions in Pesticide Exposed Farm Workers: A Clinical Outcome. *Indian J Clin Biochem.* 2018; 33(4):372-381.
60. Kumar H, Jo M-J, Choi H, Muttigi MS, Shon S, Kim B-J, Lee S-H, Han I-B. Matrix Metalloproteinase-8 Inhibition Prevents Disruption of Blood-Spinal Cord Barrier and Attenuates Inflammation in Rat Model of Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol.* 2018; 55:2577-2590.
61. Li Q, Syrovets T, Simmet T, Ding J, Xu J, Chen W, Zhu D, Gao P. Plasmin induces intercellular adhesion molecule 1 expression in human endothelial cells via nuclear factor- κ B/mitogen-activated protein kinases-dependent pathways. *Exp. Biol. Med.* 2013; 238(2):176-186.
62. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant.* 2018; 27(12):1711-1722.
63. London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergler D, Kromhout H. Suicide and exposure to organophosphate pesticides: cause or effect? *J. Ind. Med.* 2005; 47:308-321.
64. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014; 19(2):181-92.
65. Louveau A, Smirnov I, Keyes T, Eccles J, Rouhani S, Peske J, Derecki N, Castle D, Mandell J, Lee K,

- Harris T, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015; 523:337-341. doi:10.1038/nature14432.
66. Low PA. Endoneurial fluid pressure and microenvironment of nerve. *Peripheral Neuropathy*. 1984; 1:599-617.
 67. Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, Hardy J, Morris HR, Williams NM, Wood N, Ben-Shlomo Y, Grosset DG. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 87(1):1518-1526.
 68. Malli R, Frieden M, Osibow K, Zoratti C, Mayer M, Demaurex N, Graier WF. Sustained Ca²⁺ transfer across mitochondria is essential for mitochondrial Ca²⁺ buffering, store-operated Ca²⁺ entry, and Ca²⁺ store refilling. *J. Biol. Chem*. 2003; 278(45):44769-44779.
 69. Malli R, Frieden M, Trenker M. The role of mitochondria for Ca²⁺ refilling of the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem*. 2005; 280(13):12114-12122.
 70. Mansour A, Niizuma K, Rashad S, Sumiyoshi A, Ryoike R, Endo H, Endo T, Sato K, Kawashima R, Tominaga T. A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats. *J. Neurosurg*. 2018; 131(3):892-902.
 71. McMurtray A, Nakamoto B, Shikuma C, Valcour V. Small-vessel vascular disease in human immunodeficiency virus infection: the Hawaii aging with HIV cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24:236-241.
 72. Mindukshev IV, Ermolaeva EE, VivulanetsEV, Shabanova EY, Petrishchev NN, Goncharov NV, Jenkins RO, Krivchenko AI. A new method for studying platelets, based upon the low-angle light scattering technique. Application of the method in experimental toxicology and clinical pathology. *Spectroscopy*. 2005; 19(5-6):247-257.
 73. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, Clapham DE, Harteneck C, Heller S, Julius D, Kojima I, Mori Y, Penner R, Prawitt D, Scharenberg AM., Schultz G, Shimizu N, Zhu MX. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol. Cell*. 2002; 9(2):229-231.
 74. Morris G, Maes M, Berk M, Carvalho AF, Puri BK. Nutritional ketosis as an intervention to relieve astrogliosis: Possible therapeutic applications in the treatment of neurodegenerative and neuroprogressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2020; 63(1):8.
 75. Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, Safri AA, Ghazali MM. Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) Lessons From the Animal Models. *Front Physiol*. 2019; 10. doi.org/10.3389/fphys.2019.01317
 76. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017; 49(3):174-181.
 77. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014; 55(4):328-336.
 78. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Eavey R, Wasterlain CG. Treatment of experimental status epilepticus with synergistic drug combinations. *Epilepsia*. 2017; 58(4):49-53.
 79. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015; 386:1698-1706.
 80. Odman S. et al. Peripheral-Nerve as an Osmometer — Role of Endoneurial Capillaries in Frog Sciatic-Nerve. *American Journal of Physiology*. 1987; 252(3):335-341.
 81. Olson Y. Vascular permeability in the peripheral nervous system. *Peripheral Neuropathy*. 1984; 1:579-597.
 82. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, Hernández-Navarro VE, Sánchez-López AL, Alatorre-Jiménez MA. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2014; 45:687-697.
 83. Oudeman EA, Greving JP, Van den Berg-Vos RM, Biessels GJ, Bron EE, van Oostenbrugge R, de Bresser J, Kappelle LJ. Nonfocal Transient Neurological Attacks Are Associated With Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2019; 50(12):3540-3544.
 84. Patil G, Murthy N, Nikhil M. Contributing Factors for Morbidity and Mortality in Patients with Organophosphate Poisoning on Mechanical Ventilation: A Retrospective Study in a Teaching Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(12):18-20.
 85. Perez-Fernandez C, Flores P, Sánchez-Santed F. A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Front Behav Neurosci*. 2019; 13:139.
 86. Perrin RM, Harper SJ, Bates DO. A role for endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys*. 2007; 49:65-72.
 87. Persidsky Y, Heilman D, Haorah J, Zelivyanskaya M, Persidsky R, Weber GA, Shimokawa H, Kibuchi K, Ikezu T. Rho-mediated regulation of tight junctions during monocyte migration across the blood-brain barrier in HIV-1 encephalitis (HIVE). *Blood*. 2006; 107: 4770-4780. doi:10.1182/blood-2005-11-4721.
 88. Pienaar IS, Lee CH, Elson JL, McGuinness L, Gentleman SM, Kalaria RN, Dexter DT. Deep-brain stimulation associates with improved microvascular integrity in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2015; 74:392-405.
 89. Pires PW, Earley S. Redox regulation of transient receptor potential channels in the endothelium. *Microcirculation*. 2017; 24(3):1-19.
 90. Radilov A, Rembovskiy V, Rybalchenko I, Saveleva E, Podolskaya E, Babakov V, Ermolaeva E, Dulov S, Kuznetsov S, Mindukshev I, Shpak A, Krasnov I., Khlebnikova N, Jenkins R, Goncharov N. Handbook of the Toxicology of Chemical Warfare Agents. Gupta R., Editor; 2009:69-91.
 91. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the cen-

- tral nervous system. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12(9):623-635.
92. Ray DE, Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol. Teratol.* 2001; 120:343-351.
 93. Read DJ, Li Y, Chao MV, Cavanagh JB, Glynn P. Neurotoxicity target esterase is required for adult vertebrate axon maintenance. *J. Neurosci.* 2009; 29:11594-11600.
 94. Rigau V, Morin M, Rousset MC, de Bock F, Lebrun A, Coubes P, Picot MC, Baldy-Moulinier M, Bockaert J, Crespel A, Lerner-Natoli M. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2007; 130:1942-1956.
 95. Rohlman DS, Anger WK, Lein PJ. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorus pesticide exposure. *Neurotoxicol.* 2011; 32:268-276.
 96. Rojas A, Wang W, Glover A, Manji Z, Fu Y, Dingle R. Beneficial Outcome of Urethane Treatment Following Status Epilepticus in a Rat Organophosphorus: Toxicity Model. *eNeuro.* 2018; 5(2):2018. doi:10.1523/ENEURO.0070-18.2018.
 97. Roumenina LT et al. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol. Rev.* 2016; 274(1):307-329.
 98. Sánchez-Santed F, Colomina MT, Herrero Hernández E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex.* 2016; 74:417-26.
 99. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonnycastle L, Weber JL, Alonso ME. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science.* 1992; 258(5082):668-671.
 100. Shi Y, Zhang L, Pu H, Mao L, Hu X, Jiang X, Xu N, Stetler RA, Zhang F, Liu X, Leak RK, Keep RF, Ji X, Chen J. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. *Nat Commun.* 2016; 7:10523.
 101. Song F, Xie K. Calcium-dependent neutral cysteine protease and organophosphate induced delayed neuropathy. *Chem.-Biol. Interact.* 2012; 200:114-118.
 102. Strazza M, Pirrone V, Wigdahl B, Nonnemacher MR. Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2011; 1399:96-115.
 103. Sui Y-T, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014; 62:197-202.
 104. Sumoza-Toledo A, Penner R. TRPM2: a multi-functional ion channel for calcium signaling. *J. Physiol.* 2011; 589(7):1515-1525.
 105. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019; 99(1):21-78.
 106. Tattersall J. Seizure activity post organophosphate exposure. *Front Biosci.* 2009; 14:3688-711.
 107. Trojsi F, Monsurrò MR, Tedeschi G. Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: state of the art and research perspectives. *J Mol Sci.* 2013; 14(8):15286-311.
 108. Trufanov SK, Rybakova EY, Avdonin PP, Tsitrina AA, Zharkikh IL, Goncharov NV, Jenkins RO, Avdonin PV. Rise in Rat Aortic Smooth Muscle Cells and Aorta Contraction. *Cells.* 2019; 8(10): doi:10.3390/cells8101144
 109. Ueno M, Chiba Y, Murakami R, Matsumoto K, Fujihara R, Uemura N, Yanase K, Kamada M. Disturbance of Intracerebral Fluid Clearance and Blood-Brain Barrier in Vascular Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10): 1-12. doi: 10.3390/ijms20102600.
 110. van Hinsbergh VWM. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin. Immunopathol.* 2015; 34(1):93-106.
 111. Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, Wang W, Ransohoff RM, Miller RJ, Dingle R. Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016; 113(38):5665-5674.
 112. Voorhees JR, Rohlman DS, Lein PJ, Pieper AA. Neurotoxicity in Preclinical Models of Occupational Exposure to Organophosphorus Compounds. *Front Neurosci.* 2017; 10:590.
 113. Wang F, Cao Y, Ma L, Pei H, Rausch WD, Li H. Dysfunction of Cerebrovascular Endothelial Cells: Prelude to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10(376):1-23. doi:10.3389/fnagi.2018.00376.
 114. Whetstone WD, Hsu J-YC, Eisenberg M, Werb Z, Noble-Haeusslein LJ. Blood-spinal cord barrier after spinal cord injury: relation to revascularization and wound healing. *J Neurosci Res.* 2003; 74:227-239.
 115. Wong D, Dorovini-Zis K. Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in primary cultures of human brain microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide. *J. Neuroimmunol.* 1992; 39(1):11-21.
 116. Yamadera M, Fujimura H, Inoue K, Toyooka K, Mori C, Hirano H, Sakoda S. Microvascular disturbance with decreased pericyte coverage is prominent in the ventral horn of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015; 16:393-401.
 117. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Lusinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood.* 2005; 106(2):584-592.
 118. Yildirim E et al. The effect of chlorpyrifos on isolated thoracic aorta in rats. *Biomed Res.* 2013; 376051.
 119. Yilmaz M, Sebe A, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication. *Am. J. Emerg. Med.* 2013; 31:953-957.

Сведения об авторах

Гончаров Николай Васильевич — д.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России; заведующий лабораторией сравнительной биохимии ферментов Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН. E-mail: ngoncharov@gmail.com

Попова Полина Ивановна — врач гериатрического отделения городской поликлиники №19 Санкт-Петербурга. E-mail: popova.p.i@yandex.ru

Головкин Алексей Сергеевич — д.м.н., руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики. E-mail: golovkin_a@mail.ru

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, доцент кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Пальчикова Екатерина Игоревна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: ofcoursekate@gmail.com

Занин Кирилл Валерьевич — клинический ординатор отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, психиатр. E-mail: kirzanin@yandex.ru

Авдонин Павел Владимирович — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. E-mail: pvavdonin@yandex.ru