

## РОЛЬ ВИМЕНТИНА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© 2025 г. И. В. Манжуло<sup>1</sup>, \*, О. С. Манжуло<sup>1</sup>, А. И. Пономаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

\*E-mail: i-manzhulo@bk.ru

Поступила в редакцию 13.10.2024 г.

После доработки 24.11.2024 г.

Принята к публикации 27.11.2024 г.

Изучение роли глиальной активации в развитии патологий ЦНС занимает особое место в нейробиологии. Споры на тему вреда или пользы глии ведутся до сих пор, так же как и поиск способов фармакологической коррекции путей глиальной активации. Необходимо ли полностью исключить глию из процесса регенерации или, напротив, следует активировать некоторые ее функции? Виментин – один из структурных компонентов цитоскелета, который имеет двойственную функциональную нагрузку. В некоторых исследованиях показано, что в качестве структурного компонента глиального рубца виментин усугубляет уплотнение зоны повреждения спинного мозга, что препятствует прорастанию аксонов и восстановлению двигательных функций. В других, напротив, виментин имеет свойства атTRACTанта для нервных волокон, что способствует регенерации поврежденных аксонов. Роль виментина при нейротравмах на сегодняшний день описана крайне скучно, а выводы, к которым приходят ученые, крайне противоречивы. Целью настоящего обзора является попытка провести обобщение результатов исследований последних лет о роли виментина при моделировании повреждений ЦНС.

**Ключевые слова:** виментин, GFAP, астроциты, центральная нервная система, нейротравма, промежуточные филаменты

DOI: 10.31857/S1027813325010102, EDN: DJTBBK

### ВВЕДЕНИЕ

Виментин является белком из группы промежуточных филаментов, в которую также входит глиальный фибрillлярный кислый белок (GFAP), нестин и синемин [1]. Синтез виментина начинается во время раннего эмбриогенеза млекопитающих, а в процессе взросления организма прослеживается тенденция к прекращению экспрессии виментина в клетках нервной системы [2]. В норме экспрессия виментина в центральной и периферической нервной системах взрослых млекопитающих ограничена специализированной глией: Шванновские клетки, эпендимальные клетки, глия Бергмана в мозжечке [3]. Структура и сборка промежуточных филаментов, в том числе виментиновых, регулируется процессом фосфорилирования, чем обусловлено их влияние на ряд клеточных функций [4, 5]. Виментин играет важную физиологическую роль, включая поддержание формы клеток, устойчивость к механическому повреждению, перестроение цитоскелета, клеточную подвижность и клеточное деление [6–8]. Исследование экспрессии внутриклеточного виментина привело

к предположению, что система виментиновых филаментов служит не только для поддержания цитоскелета, но и обеспечивает передачу механических и биохимических сигналов [9]. В настоящее время виментин рассматривается как многофункциональный белок, который образуется от одного гена, но имеет различные свойства и функциональную активность. При этом различия между внутриклеточными и внеклеточными функциями виментина и путь его секреции остаются не до конца изученными. На сегодняшний день ясно, что уровень экспрессии виментина является надежным индикатором патологического состояния, в том числе астроглиоза при повреждении центральной нервной системы (ЦНС) и нейродегенеративных заболеваниях [10, 11]. Первым после повреждения ЦНС усиливается синтез виментина и GFAP. На сегодняшний день проведено некоторое количество исследований, в которых применялись нокаутные мыши GFAP-/- и/или Vim-/- при моделировании различных нейропатологий [2]. Однако исследования последних лет несут противоречивую информацию о роли виментина в ходе развития нейропатологического процесса, что

вероятно, обусловлено небольшим количеством экспериментальных данных в различных модельных ситуациях.

### ТРАВМА СПИННОГО МОЗГА

Основное количество исследований виментина при травматическом повреждении центральной нервной системы посвящено различным моделям травмы спинного мозга, что обусловлено характером течения патофизиологического процесса с некоторой возможностью запуска процесса спонтанной регенерации.

**Роль виментина в формировании глиального рубца.** В нервной системе на определенных этапах эмбрионального развития виментин и GFAP часто совместно локализуются в астроцитах и клетках-предшественниках астроцитов в виде промежуточных филаментов [12]. Соотношение GFAP к виментину отражает степень дифференцировки и функциональное состояние этих клеток. На ранней стадии формирования ЦНС промежуточные филаменты клеток радиальной глии содержат преимущественно виментиновые филаменты, тогда как более зрелые астроциты начинают в большей степени экспрессировать GFAP и постепенно замещают виментин. Показано, что переход основных цитоскелетных белков нейроглии виментин-GFAP в мозге крысы происходит во время миелинизации, соответствующей раннему постнатальному периоду 12–14 дней [13]. Однако, как показано в ряде исследований, в том числе и наших, после травмы ЦНС в области повреждения наблюдается сверхэкспрессия виментина. Уже в первые несколько дней вокруг места повреждения формируется плотный рубец, который состоит в основном из гипертрофированных астроцитов (рис. 1) [14, 15]. При этом неоднозначная роль глиального рубца в восстановлении спинного мозга после повреждения на сегодняшний день является предметом широких дискуссий [16]. Мы же остановимся на исследованиях, посвященных непосредственно экспрессии GFAP и виментина в глиальном рубце.

Чтобы проанализировать соответствующий вклад каждого белка промежуточных филаментов (GFAP и виментин) в формирование глиального рубца и, следовательно, регенерацию аксонов, был проведен ряд исследований с использованием мутантных мышей GFAP-/- и/или Vim-/. Хотя такие исследования и демонстрировали фенотипические отличия астроцитов у мышей, лишенных GFAP [17–19] или виментина [14], отсутствие только одного из двух белков не вызывало существенного изменения астроглиального ответа на неврологическое повреждение [20]. Также не отмечалось существенных изменений в восстановлении двигательных функций задних конечностей [21]. Очевидно,

полученные данные свидетельствуют о том, что GFAP и виментин имеют частично дублирующие функции в процессе реактивного астроглиоза, способствуя образованию рубца и, следовательно, влияя на регенерацию аксонов. На ультраструктурном уровне в спинном мозге двойных мутантных мышей (GFAP-/- и Vim-/) наблюдались увеличенные внеклеточные пространства, доказывающие, что отсутствие глиальных филаментов модифицирует астроглиальную архитектуру, нарушает формирование и приводит к гипертрофии астроцитарных отростков [14]. Исследования *in vitro* подтверждают, что астроциты с отсутствием обоих белков промежуточных филаментов остаются морфологически незрелыми [14, 22]. При этом известно, что в незрелой ЦНС регенерирующие волокна могут лучше прорастать через повреждение [23], что в условиях ТСМ при формировании глиального рубца создает благоприятную среду для регенерации аксонов [24]. *In vitro* исследования показывают, что отсутствие обоих белков промежуточных филаментов было связано с биохимическими изменениями в молекулах внеклеточного матрикса (ECM) и плазматических мембранах [22] и приводило к улучшению выживаемости нейронов, усилинию нейритогенеза. Таким образом, можно предположить, что, помимо изменения архитектуры реактивных астроцитов, отсутствие GFAP и виментина изменяет баланс между пермиссионными молекулами ECM и протеогликанами, которые являются основными молекулярными ограничителями внутри глиального рубца [25, 26].

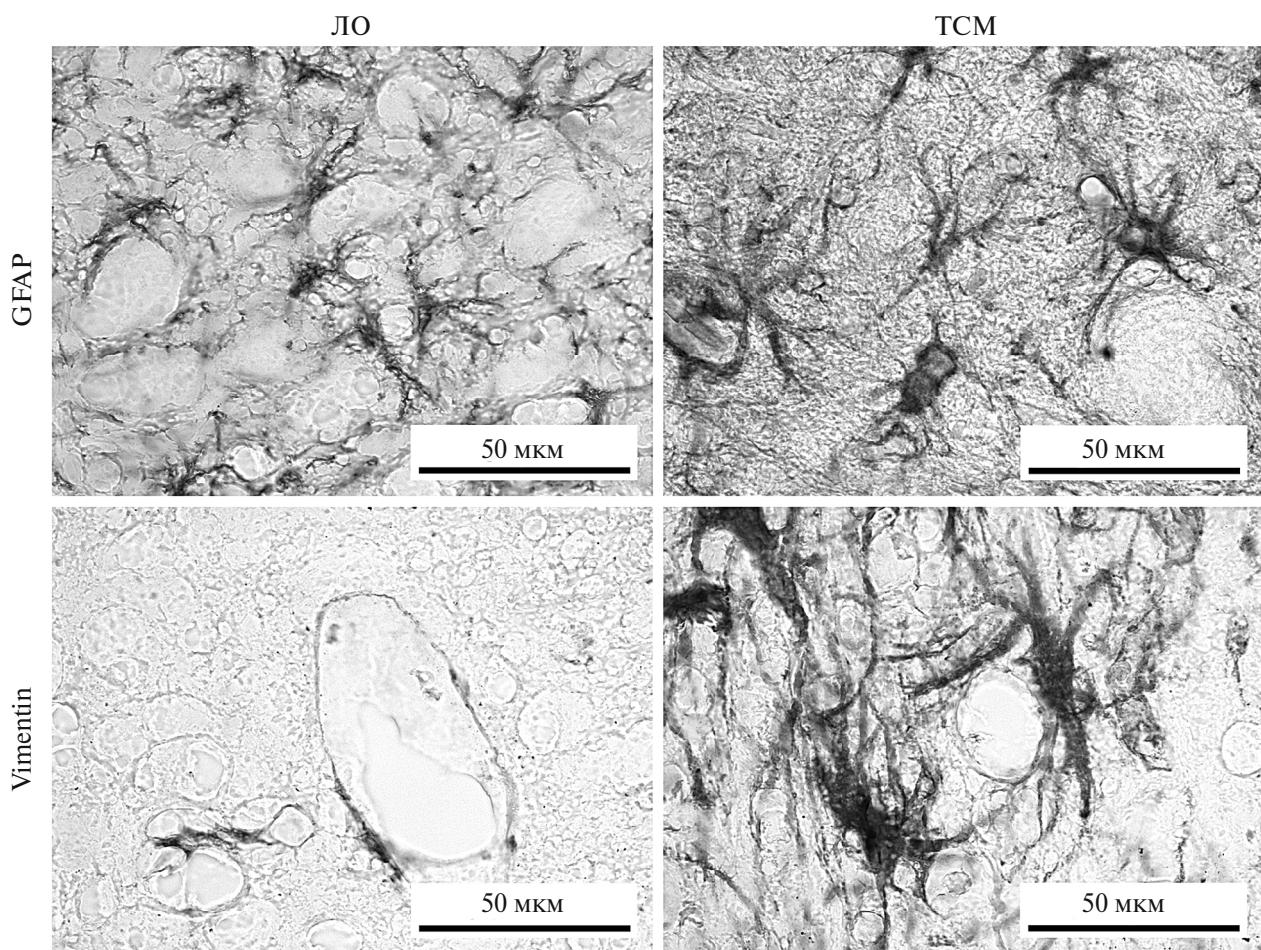
Работа Menet et al., 2003 [27], как и другие подобные, посвящена торможению астроглиальной реактивности путем нокаута генов GFAP-/- и Vim-/, что, в свою очередь, авторы связывают с повышенным прорастанием супраспинальных нервных волокон (серотонинергических и кортикоспинальных аксонов). Некоторое восстановление двигательных функций задних конечностей после полной гемисекции спинного мозга было отмечено только у двойных мутантных мышей. Данное функциональное восстановление коррелировало со сниженной глиальной реактивностью на стороне повреждения, а также с экстенсивным пластическим прорастанием как серотонинергических рафеспинальных, так и кортикоспинальных путей ниже уровня повреждения по сравнению с мышами дикого типа и с одиночными мутантами. Эти данные согласуются с экспериментами Bareyre et al., 2002, и Schwab, 2002 [28, 29], которые также обнаружили подобное прорастание и высказали предположение, что оно может быть субстратом функционального улучшения. Другое исследование также подтвердило, что восстановление локомоторной функции у мышей после тяжелой травмы спинного мозга связано с дефицитом GFAP и виментина и повышенным разрастанием аксонов

надспинальных нейронов, участвующих в контроле двигательной активности [27].

Долгое время считалось, что астроглиальный рубец тормозит регенерацию аксонов после повреждения, тем самым препятствуя восстановлению спинного мозга [30]. Тем не менее Anderson с коллегами в 2016 г. [16] продемонстрировали, что удаление астроглиального рубца не способствует восстановлению спинного мозга, а вместо этого приводит к гибели аксонов. В исследовании предотвратили образование астроглиального рубца с использованием двух экспериментальных моделей на мышах. В первой модели хронические рубцы астроцитов и формирующие рубцы размножающиеся астроциты были избирательно делетированы, а во второй – в астроцитах был удален фактор транскрипции STAT3, необходимый для формирования астроглиального рубца. В обоих случаях было обнаружено, что спонтанного прорастания поврежденных аксонов через рубец не происходит. Кроме того, у животных, лишенных рубца, наблюдается увеличенная площадь, не содержащая

аксоны в безрубцовой зоне астроцитов по сравнению с животными дикого типа, что свидетельствует о том, что реактивные астроциты, вероятно, поддерживают поврежденные нейроны [16, 31].

Считается, что отсутствие регенерации аксонов в поврежденной ЦНС тесно связано с ингибирующими факторами, которые выделяются клетками глиального рубца. Показано, что реактивные астроциты, секретируя ингибирующий хондроитинсульфат в поврежденной области ТСМ, препятствуют регенерации аксонов [30, 32]. Однако в дальнейшем стало появляться все больше исследований, разделяющих обратную точку зрения. Образование рубцов в ЦНС, особенно на начальных этапах развития патологии, необходимо для защиты окружающей неповрежденной ткани от вторичного повреждения, а также для восстановления прочности ткани и ее защиты от смещения [33, 34]. Виментин рассматривают как посредник роста аксонов и восстановления функций задних конечностей у мышей с ТСМ [35]. Дальнейшие исследования показали, что введение



**Рис. 1.** Локализация GFAP- и виментин-позитивных астроцитов в глиальном рубце, окружающем область повреждения, на 7-й день после травмы спинного мозга [15]. Масштабный отрезок – 50 мкм.

деносомина, индуктора секреции виментина из астроцитов, усиливает рост аксонов за пределами ингибирующего глиального рубца у мышей с ТСМ. Соотношение аксонов 5-НТ, связанных с виментином, было значительно увеличено в поврежденной области спинного мозга мышей с ТСМ, получавших деносомин. Также установлено, что виментин способствует удлинению аксонов даже в присутствии хондроитинсульфата [36]. Другие научные группы подтвердили, что рост аксонов связан с виментин-позитивными клетками в поврежденной области спинного мозга [37, 38].

**Нокаут виментина и GFAP: больше клеточного мусора, трещины и кровотечение.** Ранее показано, что формирование глиального рубца после травмы спинного или головного мозга нарушалось при двойном нокауте GFAP и виментина. У данных мышей глиальный рубец менее плотный, содержит больше дебриса по сравнению с мышами других генотипов, а ткань рубца испещрена трещинами. Однако данные нарушения не связаны с изменением пролиферации астроцитов, даже у мышей с GFAP-/- и Vim-/-: повреждение приводит к нормальному ответу на уровне клеточной пролиферации. Включение BrdU не показало каких-либо различий в пролиферации клеток в области повреждения мышей дикого типа, GFAP-/- и/или Vim-/. Также количество S100-позитивных астроцитов в зоне повреждения было сопоставимо между мышами разных генотипов [21].

При травме ЦНС пролиферация стволовых клеток индуцируется повреждением, и поток стволовых клеток мигрирует в направлении очага повреждения, где они дифференцируются в астроциты [39]. Таким образом, миграция клеток может быть явлением, играющим основную роль в закрытии раны. В исследованиях *in vitro* астроциты (GFAP-/- и Vim-/-) демонстрировали дефицит скорости клеточной миграции в тесте застаривания царапины, по сравнению с астроцитами, полученными от мышей дикого типа. Однако в способности сокращать коллагеновые гели разница между астроцитами дикого типа, GFAP-/- и/или Vim-/- не наблюдалась [21].

Кроме того, при травмах нервной ткани у мышей GFAP-/- и Vim-/- отмечается развитие кровотечений. Помимо клеток глии, виментин экспрессируется в клетках сосудистой стенки, а его отсутствие приводит к пониженной способности регулирования сосудистого тонуса [40]. Отсутствие обоих белков промежуточных филаментов может приводить к несостоительности гематоэнцефалического барьера, основными компонентами которого являются астроциты и эндотелиоциты сосудов. Кровотечения, наблюдавшиеся у мышей, вероятно, являются результатом комбинации дефектной астроглиальной реактивности и аномальных кровеносных сосудов. Кроме того, наблюдается повышение

количества клеточного дебриса в глиальной рубцовой ткани мышей GFAP-/- и Vim-/- по сравнению с мышами других генотипов, что может быть следствием как кровотечения, так и нарушения удаления его дефектными астроцитами. В дополнение отсутствие промежуточных филаментов в астроцитах снижает прочность рубцовой ткани, вследствие чего рубец в поврежденном спинном мозге мышей GFAP-/- и Vim-/- имеет множество трещин. Низкая устойчивость к механическим воздействиям, особенно в спинном мозге, который должен приспособливаться к движениям позвоночного столба, вероятно, препятствует образованию рубцов. Дефектное рубцовое образование может приводить к повторяющимся разрывам ткани и повторяющимся кровотечениям, что потенциально объясняет обилие эритроцитов в рубцовой ткани мышей GFAP-/- и Vim-/- [21] (рис. 2).

**Внеклеточный виментин в качестве нейротрофического фактора роста.** Виментин является белком промежуточных филаментов и обычно считается внутриклеточным белком, участвующим в клеточных процессах, таких как клеточная адгезия и миграция [41–43]. Во время развития нервной системы виментин, секretируемый астроцитами, облегчает направление прорастающих корково-спинномозговых путей [44]. При травматическом повреждении ЦНС виментин также секретируется макрофагами [45, 46], астроцитами [47, 48] и клетками NG2 (neuron glial 2) [38].

В нескольких исследованиях представлена характеристика функциональной активности внеклеточного виментина. В нервной системе внеклеточный виментин способствует росту аксонов и увеличивает количество реактивных астроцитов в поврежденных участках ткани. Предполагается, что виментин действует как нейротрофический или адгезивный фактор. Некоторые работы сообщали о спонтанной секреции виментина астроцитами без стимуляции [47, 48], а применение деносомина приводило к четырехкратному увеличению секреции виментина [36]. Секреция внеклеточного виментина была обнаружена не только в астроцитах и активированных макрофагах, но также в эндотелиальных клетках сосудов [46].

Ранее показано, что экспрессия виментина в клетках нейробластомы увеличивает количество аксональных нейритов [49], а в процессе эмбрионального развития кортикоспинальный тракт удлиняется вблизи виментин-позитивных областей [44]. Кроме того, Xu с коллегами показали, что виментин-позитивные астроциты индуцируют повторный рост аксонов после гемисекции спинного мозга и имплантации Шванновских клеток у взрослых крыс [37, 46]. Другая группа ученых также предположила, что повышенная экспрессия виментина способствует спонтанному выздоровлению экспериментальных животных после контузии

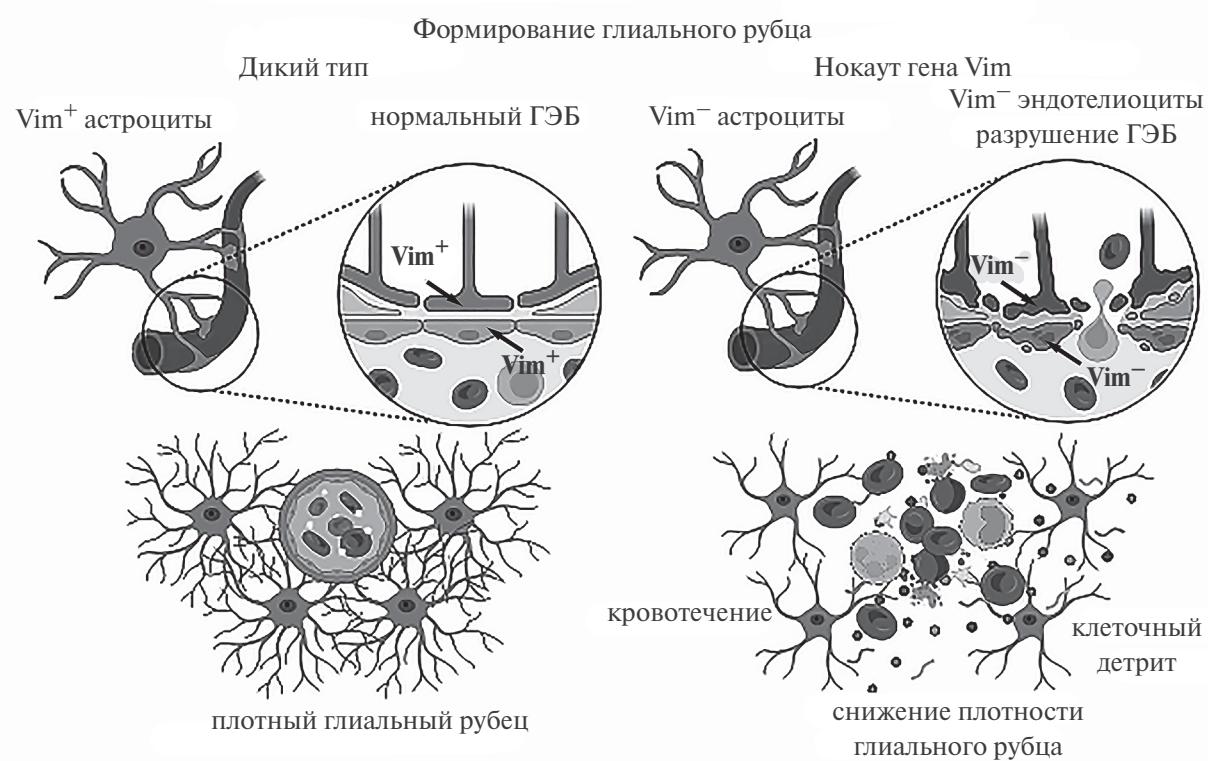


Рис. 2. Роль виментина в формировании глиального рубца. Создано с помощью BioRender.com.

спинного мозга [35]. Исследования *in vitro* показали, что добавление рекомбинантного виментина к культивируемым кортикальным нейронам также способствует росту аксонов, который сохраняется даже в присутствии хондроитинсульфата [50].

Спинальные двигательные нейроны оканчиваются в скелетных мышцах задних конечностей и регулируются множеством нисходящих трактов, проприоспинальными нейронами и интернейронами [51]. Серотонинергический спинномозговой тракт является одним из основных нисходящих трактов, регулирующих произвольные движения [52–54]. Экзогенное введение виментина мышам с ТСМ усиливает рост 5-НТ-позитивных аксонов в областях, которые были рострально и каудально по отношению к повреждению. Кроме того, в центре повреждения количество 5-НТ-позитивных аксонов также увеличивается после лечения виментином. Увеличение числа аксонов в центре и каудальной области происходит за счет различных источников, включая интернейроны, проприоспинальные нейроны и/или нисходящие пути, такие как рафеспинальный, корково-спинномозговой или руброспинальный тракты. Регенерация аксонов, идущих от головного мозга, и проприоспинальные релейные связи важны для функционального восстановления после ТСМ. Однократная прямая микроинъекция виментина в область ТСМ способствовала восстановлению двигательной активности у мышей [50].

Механизм специфической передачи сигнала клеткам под воздействием внеклеточного виментина еще мало изучен. Shigyo с коллегами установили, что внеклеточный виментин напрямую связывает и активирует рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) в нейронах [55]. IGF1R широко экспрессируется в нескольких типах клеток ЦНС [56, 57]. Нокаут IGF1R вызывает аномальное морфологическое развитие и недостаточность функций некоторых тканей у мышей на разных стадиях развития [58], что указывает на то, что IGF1R играет важную роль в росте и/или развитии клеток [50]. Однако данные *in vitro* показали, что виментин не увеличивает нейрональную секрецию IGF1, IGF2 и инсулина, которые являются физиологическими лигандами для IGF1R [55]. Кроме того, астроциты и микроглия, обработанные виментином, не секретируют стимуляторы роста аксонов. Это открытие может свидетельствовать о том, что индуцированный виментином рост аксонов и улучшение моторной функции, наблюдавшиеся у мышей с ТСМ, не опосредованы другими нейротрофическими факторами, происходящими из нейронов, астроцитов или микроглии [50].

**Докозагексаеновая кислота усиливает экспрессию виментина при ТСМ.** Накопленные данные, полученные с использованием различных моделей повреждения ЦНС и лечения докозагексаеновой кислотой (ДГК), свидетельствуют о том, что астроциты могут играть важную роль

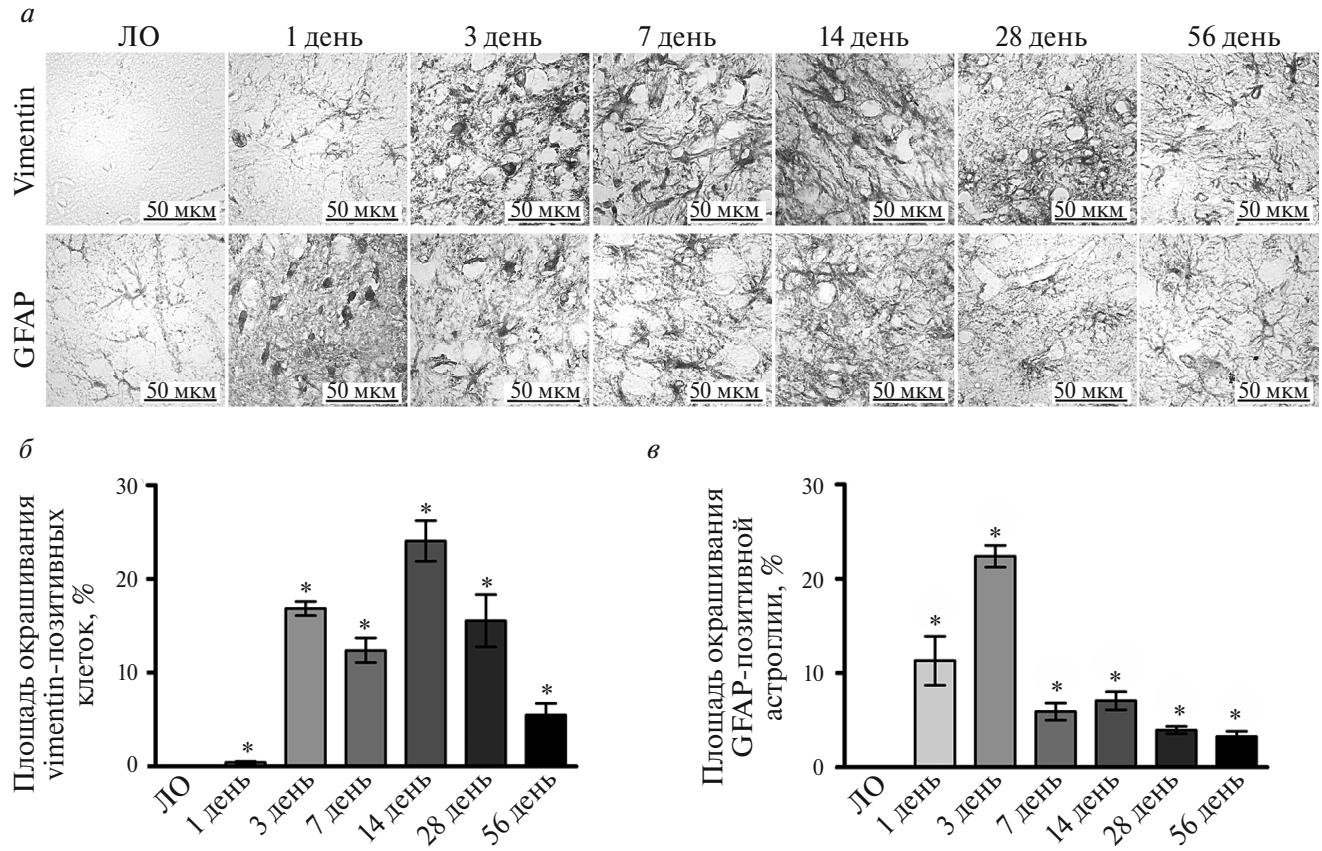
в прогрессировании и разрешении некоторых невропатологий. Многие авторы предполагают, что астроциты являются клетками-мишениями для ДГК в ЦНС. Изменение количества ДГК в астро-глиальных мембранах влияет на биофизические свойства мембрano-связывающих белков и сигнальные пути, связанные с липидными мессенджерами, а именно на высвобождение арахидоновой кислоты и синтез эйкозаноидов [59]. Таким образом, усиление астроцитоза может быть связано с возможным защитным эффектом, направленным на соседние нейроны и их аксоны. В то же время наши данные позволяют предположить, что ДГК может оказывать прямое и/или косвенное влияние на активность астроглии, что в конечном итоге приводит к улучшению двигательной активности, инициации пролиферации и ремиелинизации аксонов после ТСМ [15].

В наших предыдущих исследованиях показано, что введение ДГК животным после ТСМ приводит как к выраженному астроцитозу, так и к повышению экспрессии виментина на 7-е и 35-е сутки после операции в очаге повреждения, ростральном и каудальном сегменте спинного мозга. Кроме того, в экспериментах *in vitro* на первичной культуре астроглии показано, что обработка ДГК приводит к двукратному увеличению внутриклеточной экспрессии виментина по сравнению с необработанными клетками, но при этом не вызывает усиления пролиферации. Вероятно, экспрессия виментина *in vitro* увеличивается за счет стимуляции уже существующих астроцитов, тогда как повышенные концентрации виментина в головном мозге животных *in vivo*, возможно, связано с усилием миграции астроцитов в зону повреждения из интактных сегментов спинного мозга. Наши данные впервые продемонстрировали, что ДГК индуцирует увеличение экспрессии виментина астроцитами, что коррелирует с улучшением двигательной активности у крыс с ТСМ [15]. В этом случае вероятный механизм действия ДГК, усиливающий экспрессию виментина, направлен на рецепторы семейства PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), которые конститтивно экспрессируются на астроцитах и нейронах. Ранее эксперименты, проведенные на модели ТСМ, показали, что ДГК является эндогенным лигандом для рецептора PPAR- $\alpha$  [60], а нейропротектин D1 способен стимулировать активность рецептора PPAR- $\gamma$ . В то же время обнаружено, что стимуляция рецепторов PPAR- $\alpha$  усиливает фосфорилирование виментина [61]. Однако точные сигнальные пути этих модификаций на сегодняшний день неизвестны и являются предметом будущих исследований.

## ВИМЕНТИН ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ: ФАЗНАЯ ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ

Функция промежуточных филаментов заключается в первую очередь в повышении механического сопротивления клеток и тканей [17, 62]. В отсутствие каких-либо проблем отсутствие промежуточных филаментов в астроцитах не имеет серьезных последствий [63, 64], возможно, потому что другие компоненты цитоскелета, такие как актиновые филаменты, могут компенсировать и обеспечивать поддержку, необходимую для развития и поддержания отростков нереактивных астроцитов. Однако, когда структурные требования, предъявляемые к клетке, увеличиваются, промежуточные филаменты становятся незаменимыми и компенсаторные механизмы перестают действовать. Таким образом, промежуточные филаменты, возможно, следует рассматривать в первую очередь как субклеточные структуры, имеющие фундаментальное значение при стрессе, когда требуется максимальный клеточный ответ для предотвращения последствий сильного повреждения. При черепно-мозговой травме, так же как и при ТСМ, промежуточные филаменты играют решающую роль в активации реактивного глиоза и последующем восстановлении нейрональной пластичности [65]. В наших предыдущих исследованиях показана динамика активности виментин-позитивных астроцитов в головном мозге после контролируемого кортикалного повреждения. Синтез виментина активируется на 3 день после повреждения, достигает своего пика к 14 дню и постепенно угасает к 56 дню после операции. Интересно, что экспрессия GFAP повышается уже на 1 сутки после операции и достигает своего пика на 3 день с последующим достаточно резким угасанием (рис. 3) [66].

После травмы головного мозга у мышей с двойным нокаутом (GFAP-/- и Vim-/-) также наблюдались нарушения глиальной активации при формировании астроглиального рубца по сравнению с мышами дикого типа и мышами GFAP-/- [67]. Более того, после травмы головного мозга реактивные астроциты имеют меньшее количество и более короткие отростки у мышей с двойным нокаутом [2]. Ранее установлено, что в отсутствие GFAP клеточные отростки реактивных астроцитов не проявляют свойственной им гипертрофии, тем самым не создавая препятствие для регенерации аксонов. Через 2 недели после черепно-мозговой травмы количество нейрональных синапсов у мышей GFAP-/- и Vim-/- восстанавливается до контрольного уровня. Ультраструктура новых синапсов была практически неотличима от таковой у контрольных животных. Авторы предполагают, что уменьшение “радиуса функционального действия” астроцитов и, следовательно,



**Рис. 3.** Распределение GFAP- и виментин-позитивных астроцитов в мозге через 1–56 дней после травматического повреждения коры головного мозга (а) [66]. Масштабный отрезок – 50 мкм. Площадь окрашивания (б) GFAP- и (в) виментин-позитивных астроцитов в мозге после повреждения, среднее значение ± стандартная ошибка среднего,  $n = 5$  (количество животных/группа), \*  $p < 0.05$ , (тест Манна–Уитни).

площади, которую астроциты могут эффективно контролировать, тормозит подавление регенерации ЦНС [65]. Однако ранее показано, что при травме головного мозга реактивный астраглиоз у мышей GFAP-/- и Vim-/- менее выражен, что является негативным фактором восстановления в раннем посттравматическом периоде (уменьшение интенсивности фагоцитоза и хроническая дисфункция гемато-энцефалического барьера), при этом на более поздней стадии, напротив, наблюдается некоторое усиление процесса регенерации [21, 68].

Одновременно с этим есть ряд литературных данных, указывающих на то, что повышение уровня экспрессии виментина может играть ключевую роль в развитии отека головного мозга и симптоматического неврологического дефицита. Виментин может регулировать подвижность и локализацию аквапорина-4 (AQP4), который контролирует водный баланс мозга [69]. Было обнаружено, что гипертрофированные астроциты экспрессируют высокий уровень мРНК AQP4 [70].

## ВИМЕНТИН И ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Недавнее исследование демонстрирует ранее неизвестную функцию виментина в качестве активатора микроглии. Jiang с коллегами установили, что отсутствие функциональной экспрессии виментина снижает активацию микроглии и защищает мозг от церебральной ишемии [71]. Отсутствие активации микроглии, опосредованной виментином, значительно уменьшает повреждение нейронов в головном мозге при окклюзии средней мозговой артерии, о чем свидетельствует 50% снижение инфаркта головного мозга и восстановление неврологических функций после транзиторной очаговой церебральной ишемии. Кроме того, непосредственная роль виментина в контроле активации микроглии была продемонстрирована в культуре первичных микроглиоцитов, полученных из мышей с нокаутом виментина, а также при повторном введении функционального гена Vim-/- с использованием экспрессионной плазмида, регулируемой тетраклином. Только при повторном введении виментина с помощью

плазмиды отмечалась свойственная для активированной микроглии морфология и способность экспрессировать TNF $\alpha$  и MHCII в ответ на добавление в культуральную среду липополисахарида. Экспрессия нескольких воспалительных генов, связанных с активацией микроглии, включая MHCII, TNF $\alpha$ , iNOS и COX2, также была нарушена и в мозге мышей Vim-/- после церебральной ишемии [71]. Механизм, за счет которого виментин контролирует активацию микроглии, остается неизвестным. Авторы предполагают, что виментин может действовать как транспортный носитель ключевых белков для активации микроглии. Альтернативно виментин может действовать как регулятор активации микроглии, влияя на экспрессию поверхностных молекул.

При этом следует отметить, что у мышей с двойным нокаутом как GFAP, так и виментина, напротив, наблюдалось увеличение очага инсультного повреждения [21, 72–74], что свидетельствует о протекторной роли промежуточных филаментов и частично перекрывающей друг друга функциональной активности, как и в случае с травмой спинного мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре рассмотрена роль виментина как промежуточного филамента и секрецируемого белка при развитии различных нейропатологических состояний. На сегодняшний день не представляется возможным дать однозначную оценку участию виментина как положительного или отрицательного компонента посттравматического процесса. Однако очевидно, что виментин играет огромную роль в функциональной активности глии при повреждении ЦНС, что определяет необходимость дальнейшего изучения динамики активности виментина при нейропатологиях.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Helfand B.T., Mendez M.G., Murthy S.N., Shumaker D.K., Grin B., Mahammad S., Aebi U., Wedig T., Wu Y.I., Hahn K.M., Inagaki M., Herrmann H., Goldman R.D. // Mol. Biol. Cell. 2011. V. 22. P. 1274–1289.
2. Potokar M., Morita M., Wiche G., Jorgacevski J. // Cells. 2020. V. 9. P. 1604.
3. Lin J., Cai W. // J. Neurotrauma. 2004. V. 21. P. 1671–1682.
4. Eliasson C., Sahlgren C., Berthold C.H., Stakeberg J., Celis J.E., Betsholtz C., Eriksson J.E., Pekny M. // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 23996–24006.
5. Eriksson J.E., Opal P., Goldman R.D. // Curr. Opin. Cell Biol. 1992. V.4. P. 99–104.
6. Potokar M., Kreft M., Li L., Andersson J.D., Pangrasic T., Chowdhury H.H., Pekny M., Zorec R. // Traffic. 2007. V. 8. P. 12–20.
7. De Pascalis C., Pérez-González C., Seetharaman S., Boëda B., Vianay B., Burute M., Leduc C., Borghi N., Trepat X., Etienne-Manneville S. // J. Cell Biol. 2018. V. 217. P. 3031–3044.
8. De Pablo Y., Marasek P., Pozo-Rodrigálvarez A., Wilhelmsson U., Inagaki M., Pekna M. // Cells. 2019. V. 8. P. 1016.
9. Eckes B., Dogic D., Colucci-guyon E., Wang N., Maniotis A., Ingber D., Merckling A., Langa F., Aumailley M., Delouvé A., Koteliansky V., Babinet C., Krieg T. // J. Cell Sci. 1998. V. 111. P. 1897–1907.
10. Pekny M., Wilhelmsson U., Bogestål Y.R., Pekna M. // Int. Rev. Neurobiol. 2007. V. 82. P. 95–111.
11. Ekmark-Lewén S., Lewén A., Israelsson C., Li G.L., Farooque M., Olsson Y., Ebendal T., Hillered L. // Restor. Neurol. Neurosci. 2010. V. 28. P. 311–321.
12. Vinci L., Ravarino A., Fanos V., Naccarato A.G., Senes G., Gerosa C., Bevilacqua G., Faa G., Ambu R. // Eur. J. Histochem. 2016. V. 60. P. 2563.
13. Dahl D. // J. Neurosci. Res. 1981. V. 6. P. 741–748.
14. Giménez y Ribotta M., Langa F., Menet V., Privat A. // Glia. 2000. V. 31. P. 69–83.
15. Manzhulo I., Tyrtysheva A., Kipryushina Y., Dyuzen I., Ermolenko E., Manzhulo O. // Neurosci. Lett. 2018. V. 672. P. 6–14.
16. Anderson M.A., Burda J.E., Ren Y., Ao Y., O'Shea T.M., Kawaguchi R., Coppola G., Khakh B.S., Deming T.J., Sofroniew M.V. // Nature. 2016. V. 532. P. 195–200.
17. McLean W.H., Lane E.B. // Curr. Opin. Cell. Biol. 1995. V. 7. P. 118–125.
18. Liedtke W., Edelmann W., Bieri P.L., Chiu F.C., Cowan N.J., Kucherlapati R., Raine C.S. // Neuron. 1996. V. 17. P. 607–615.
19. Colucci-Guyon E., Portier M.M., Dunia I., Paulin D., Pournin S., Babinet C. // Cell. 1994. V. 79. P. 679–694.
20. Wang X., Messing A., David S. // Exp. Neurol. 1997. V. 148. P. 568–576.
21. Pekny M., Johansson C.B., Eliasson C., Stakeberg J., Wallén A., Perlmann T., Lendahl U., Betsholtz C., Berthold C.H., Friséne J. // J. Cell. Biol. 1999. V. 145. P. 503–514.
22. Menet V., Giménez y Ribotta M., Chauvet N., Drian M.J., Lannoy J., Colucci-Guyon E., Privat A. // J. Neurosci. 2001. V. 21. P. 6147–6158.
23. Saunders N.R., Deal A., Knott G.W., Varga Z.M., Nicholls J.G. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1995. V. 22. P. 518–526.
24. Barrett C.P., Donati E.J., Guth L. // Exp. Neurol. 1984. V. 84. P. 374–385.

25. Davies J.A., Goucher D.R., Doller C., Silver J. // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 5810–5822.
26. Bradbury E.J., Moon L.D., Popat R.J., King V.R., Bennett G.S., Patel P.N., Fawcett J.W., McMahon S.B. // *Nature*. 2002. V. 416. P. 636–640.
27. Menet V., Prieto M., Privat A., Gimenez y Ribotta M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. P. 8999–9004.
28. Bareyre F.M., Handenschild B., Schwab M.E. // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. P. 7097–7110.
29. Schwab M.E. // *Prog. Brain Res.* 2002. V. 137. P. 351–359.
30. Silver J., Miller J.H. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. P. 146–156.
31. Liddelow S.A., Barres B.A. // *Nature*. 2016. V. 532. P. 182–183.
32. Yiu G., He Z. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. V. 7. P. 617–627.
33. Rolls A., Shechter R., Schwartz M. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. P. 235–241.
34. White R.E., Rao M., Gensel J.C., McTigue D.M., Kasper B.K., Jakeman L.B. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 15173–15187.
35. Bareyre F.M., Schwab M.E. // *Trends. Neurosci.* 2003. V. 26. P. 555–563.
36. Teshigawara K., Kuboyama T., Shigyo M., Nagata A., Sugimoto K., Matsuya Y., Tohda C. // *Br. J. Pharmacol.* 2013. V. 168. P. 903–919.
37. Hsu J.Y., Xu X.M. // *J. Neurosci. Res.* 2005. V. 82. P. 472–483.
38. Busch S.A., Horn K.P., Cuascut F.X., Hawthorne A.L., Bai L., Miller R.H., Silver J. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 255–265.
39. Johansson C.B., Momma S., Clarke D.L., Risling M., Lendahl U., Frisén J. // *Cell*. 1999. V. 96. P. 25–34.
40. Terzi F., Henrion D., Colucci-Guyon E., Federici P., Babinet C., Levy B.I., Briand P., Friedlander G. // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 100. P. 1520–1528.
41. Ivaska J., Pallari H.M., Nevo J., Eriksson J.E. // *Exp. Cell. Res.* 2007. V. 313. P. 2050–2062.
42. Tsuruta D., Jones J.C. // *J. Cell. Sci.* 2003. V. 116. P. 4977–4984.
43. Wang K., Bekar L.K., Furber K., Walz W. // *Brain Res.* 2004. V. 1024. P. 193–202.
44. Joosten E.A., Gribnau A.A. // *Neurosci.* 1989. V. 31. P. 439–452.
45. Mor-Vaknin N., Punturieri A., Sitwala K., Markovitz D.M. // *Nat. Cell. Biol.* 2003. V. 5. P. 59–63.
46. Xu B., deWaal R.M., Mor-Vaknin N., Hibbard C., Markovitz D.M., Kahn M.L. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. 9198–9206.
47. Cordero-Llana O., Scott S.A., Maslen S.L., Anderson J.M., Boyle J., Chowdhury R.R., Tyers P., Barker R.A., Kelly C.M., Rosser A.E., Stephens E., Chandran S., Caldwell M.A. // *Cell. Death. Differ.* 2011. V. 18. P. 907–913.
48. Greco T.M., Seeholzer S.H., Mak A., Spruce L., Ischiropoulos H. // *J. Proteome. Res.* 2010. V. 9. P. 2764–2774.
49. Dubey M., Hoda S., Chan W.K.-H., Pimenta A., Ortiz D.D., Shea T.B. // *J. Neurosci. Res.* 2004. V. 78. P. 245–249.
50. Shigyo M., Tohda C. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 28293.
51. Han Q., Cao C., Ding Y., So K.F., Wu W., Qu Y., Zhou L. // *Exp. Neurol.* 2015. V. 267. P. 194–208.
52. Camand E., Morel M.P., Faissner A., Sotelo C., Du-sart I. // *Eur. J. Neurosci.* 2004. V. 20. P. 1161–1176.
53. Jacobs B.L., Martin-Cora F.J., Fornal C.A. // *Brain Res. Rev.* 2002. V. 40. P. 45–52.
54. Ruschel J., Hellal F., Flynn K.C., Dupraz S., Elliott D.A., Tedeschi A., Bates M., Sliwinski C., Brook G., Dobrindt K., Peitz M., Brüstle O., Norenberg M.D., Blesch A., Weidner N., Bunge M.B., Bixby J.L., Bradke F. // *Science*. 2015. V. 348. P. 347–352.
55. Shigyo M., Kuboyama T., Sawai Y., Tada-Umezaki M., Tohda C. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 12055.
56. Walter H.J., Berry M., Hill D.J., Logan A. // *Endocrinology*. 1997. V. 138. P. 3024–3034.
57. Fernandez A.M., Torres-Aleman I. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13. P. 225–239.
58. Liu J.P., Baker J., Perkins A.S., Robertson E.J., Efstratiadis A. // *Cell*. 1993. V. 75. P. 59–72.
59. Broughton K.S., Wade J.W. // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 88–94.
60. Jump D.B. // *Curr. Opin. Lipidol.* 2002. V. 13. P. 155–164.
61. Zhang X., Wang X., Liu T., Mo M., Ao L., Liu J. // *PPAR Res.* 2015. P. 489314.
62. Fuchs E., Cleveland D.W. // *Science*. 1998. V. 279. P. 514–519.
63. Gomi H., Yokoyama T., Fujimoto K., Ikeda T., Katoh A., Itoh T., Itohara S. // *Neuron*. 1995. V. 14. P. 29–41.
64. Pekny M., Leveen P., Pekna M., Eliasson C., Berthold C.H., Westermark B., Betsholtz C. // *EMBO J.* 1995. V. 14. P. 1590–1598.
65. Wilhelmsson U., Li L., Pekna M., Berthold C.H., Blom S., Eliasson C., Renner O., Bushong E., Ellisman M., Morgan T.E., Pekny M. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 5016–5021.
66. Tyrtshynaia A., Manzhulo O., Manzhulo I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 10014–10043.
67. Pekny M., Pekna M. // *Physiol. Rev.* 2014. V. 94. P. 1077–1098.
68. Liu Z., Li Y., Cui Y., Roberts C., Lu M., Wilhelmsson U., Pekny M., Chopp M. // *Glia*. 2014. V. 62. P. 2022–2033.

69. Potokar M., Stenovec M., Jorgačevski J., Holen T., Kreft M., Ottersen O.P., Zorec R. // *Glia*. 2013. V. 61. P. 917–928.
70. Vizuete M.L., Venero J.L., Vargas C., Ilundáin A.A., Echevarría M., Machado A., Cano J. // *Neurobiol. Dis.* 1999. V. 6. P. 245–258.
71. Jiang S.X., Slinn J., Aylsworth A., Hou S.T. // *J. Neurochem.* 2021. V. 158. P. 571–572.
72. Pekny M. // *Prog. Brain Res.* 2001. V. 132. P. 23–30.
73. Pekny M., Pekna M. // *J. Pathol.* 2004. V. 204. P. 428–437.
74. Pekny M., Nilsson M. // *Glia*. 2005. V. 50. P. 427–434.

## Role of Vimentin in Injuries of the Central Nervous System

I. V. Manzhulo<sup>1</sup>, O. S. Manzhulo<sup>1</sup>, and A. I. Ponomarenko<sup>1</sup>

*A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, RAS,  
Vladivostok, Russia*

A special place in neurobiology is occupied by the study of glial activity during the development of central nervous system pathology. Debates about the dangers or benefits of glia have been ongoing, as well as the searching for ways to pharmacologically correct the glial activation pathways. It is still remains unclear whether we should completely disable glia from the regeneration process, or vice versa, activation of some glial functions is necessary. Vimentin, one of the structural components of the cytoskeleton, has been shown to reveal a dual functionality. Some studies demonstrate that, as a structural component of the glial scar, vimentin enhances the consolidation of the damaged area, preventing the axonal growth and the motor function restoration. Other researches, on the contrary, present vimentin as a secreted protein that has the abilities to attract the nerve fibers and promote the regeneration of damaged axons. To date the vimentin role in central nervous system (CNS) injuries has been described very poorly and the conclusions drawn are extremely contradictory. The purpose of this review is an attempt to summarize the recent studies results about the role of vimentin in modeling CNS damage.

*Keywords:* *vimentin, GFAP, astrocytes, central nervous system, neurotrauma, intermediate filaments*