

О. О. Нефьодов¹, О. І. Грицук¹, О. І. Кальбус², Н. П. Шастун²,
Л. О. Чобіток³, О. В. Широков³, В. П. Степура³, М. К. Кравченко³

Нейропротекція при розсіяному склерозі: виклики сучасності

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

³Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро

Ключові слова: розсіяний склероз, рецидивуюче-ремітуюча форма, прогресуюча форма, нейропротекція

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що призводить до демієлінізації та нейродегенерації. Автоімунітет відіграє важливу роль у патогенезі захворювання. Доведено, що РС є як запальним захворюванням, так і нейродегенеративним [1].

Ремітуюча форма розсіяного склерозу (РФРС) зустрічається приблизно в 80 % пацієнтів. При РФРС переважає запальний процес, а рецидиви пояснюються потужною інфільтрацією ЦНС активованими лімфоцитами через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Прогресуючі форми (20 % хворих) можуть виникати первинно або вторинно після рецидивуючої форми. Це прогресування клінічно характеризується повільним неврологічним погіршенням протягом багатьох років і забезпечується нейродегенеративним процесом [2].

Незважаючи на те, що етіологія РС залишається неясною, нині є вагомі аргументи на користь того, що запалення може керувати нейродегенеративним процесом. Обидва перебіги захворювання характеризуються, хоча й різною мірою, запальним середовищем у ЦНС, демієлінізацією та втратою аксонів. Отже, терапев-

тична парадигма нині значною мірою полягає в зменшенні запалення за допомогою імунодепресантів. При РФРС деякі препарати, такі як наталізумаб та окрелізумаб, дозволяють досягти повної ремісії приблизно в 37–72 % пацієнтів [3]. У разі прогресування захворювання хворобо-модифікуючі препарати не здатні забезпечити нейропротекторний вплив і не можуть індукувати ремієлінізацію. Недостатньо вивчений процес нейродегенерації за РС не дозволяє повністю розкрити складні взаємодії між глією, імунними клітинами та нейронами.

Мета дослідження – розглянути сучасні підходи до оцінки нейродегенерації за РС та можливі мішені, які можуть бути корисними для захисту аксонів від дегенерації.

Нещодавно показано, що хвороба може прогресувати за кількома, можливо, взаємопов'язаними механізмами. Формування ектопічних лімфоїдних фолікулів спостерігається в мозкових оболонках приблизно в 40 % тканин вторинно прогресуючого РС [4]. Ці структури демонструють архітектуру, подібну до тієї, що виявляється в зародкових центрах вторинних лімфоїдних органів: В- і Т-клітини в розділених ділянках з фолікулярними дендритними клітинами для підтримки диференціювання й активації В-клітин. Хоча роль цих фолікулів ще не визначена, існує

кореляція між їхньою присутністю та прогресуванням РС. Значна кортикальна дегенерація, що пов'язана з утворенням лімфоїдної тканини, може бути наслідком дифузії цитотоксичних факторів цих фолікулів [5].

Другий механізм, що сприяє прогресуванню РС, включає вогнища, які повільно розширюються (slowly expanding lesions – SEL). Ці вогнища демонструють повільне радіальне поширення в межах ЦНС. Вони характеризуються гіпомієлінізованим ядром, оточеним тонким обідком багатих на залізо клітин, які в основному є клітинами мікроглії [6]. Магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ) показала, що SEL пов'язані з прогресуванням інвалідності в осіб з вторинно-прогресуючим розсіяним склерозом (ВПСР) [7]. Кількісна оцінка вмісту SEL у поєднанні з іншими даними МРТ була запропонована як прогностичний маркер для виявлення пацієнтів з більш високим ризиком конверсії ВПСР.

Третій механізм включає окиснювальний стрес як основний фактор демієлінізації та нейродегенерації в пацієнтів з РС. Вважають, що окисний стрес призводить до пошкодження мітохондрій та функціональних порушень або клітинної дегенерації через нестачу енергії. Внаслідок цього в нейронах та аксонах виникає іонний дисбаланс, перевантаження Ca^{2+} та клітинна дегенерація [8]. Ушкодження мітохондрій також може посилювати окиснювальний стрес за рахунок вивільнення кисневих радикалів внаслідок порушення функції дихального ланцюга [9].

Запалення запускає патогенний каскад у пацієнтів з РС, що призводить до окисного ураження та пошкодження мітохондрій. Як наслідок відбувається прогресування, коли втра-

та аксонів перевищує компенсаторну здатність ЦНС, що призводить до незворотного неврологічного дефіциту [10].

Терапевтичні мішені для нейропротекції

Набуті імунні ефектори представлені клональною експансією В-клітин, ектопічним утворенням фолікулярних лімфоїдних структур та CD8^+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ефектори нейродегенерації менш вивчені, але можуть бути пов'язані з наступним:

- порушеннями, що відбуваються безпосередньо в аксоні, такими як пошкодження мітохондрій, ексайтотоксичність глутамату, аномальний розподіл іонних каналів, надлишок внутрішньоаксонального Ca^{2+} та дефіцит аксонального транспорту;
- порушенням регуляції гліальних клітин, наприклад, активацією астроцитів або мікроглії;
- втратою цілісності гематоенцефалічних бар'єрів внаслідок інфільтрації імунних клітин (макрофагів і лімфоцитів) або активації астроцитів.

Нейродегенерація може бути наслідком непрямого процесу, пов'язаного з втратою мієлін-захисних функцій, таких як втрата мієлінової трофічної підтримки, вивільнення Fe^{3+} з пошкоджених олігодендроцитів, регуляція інших гліальних клітин, включаючи мікроглію [11].

Проблема транспорту лікарських засобів до ЦНС

ЦНС потребує точно збалансованого мікросередовища для правильного функціонування. ГЕБ забезпечує церебральний гомеостаз, регулюючи високоселективне проходження молекул. Ендотеліальні клітини капіляр-

ної стінки мають типові характеристики, такі як експресія специфічних транспортерів, що викликають селективний трансцелюлярний пасаж [12].

Вважається, що взаємодії астроцитів та ендотеліальних клітин мають вирішальне значення у функціональній регуляції ГЕБ [13]. Ця регуляція включає контроль ангиогенезу, транспортера та експресії білків щільних сполук, а також морфологію. Внутрішньомозкове запалення часто пов'язане з продукцією активних форм кисню (АФК), що сприяє дисфункції ГЕБ за рахунок окисного пошкодження білків, ліпідів і ДНК, модуляції білкових щільних контактів, перебудов цитоскелета й активізації медіаторів запалення та матричної металопротеази. Підвищена проникність ГЕБ при цих запальних станах також може бути опосередкована підвищеним ендотеліальним трансцелюлярним пасажем. Натепер кореляція між порушенням ГЕБ і доставкою в головний мозок препаратів, що модифікують захворювання [хворобо-модифікуючі препарати (ХМП)], таких як сипонімод й окрелізумаб, не встановлена.

Більшість ХМП, що пропонуються для лікування РС, впливають на периферичний імунний компонент, пригнічуючи імунну атаку прозапальних лейкоцитів, орієнтованих на ГЕБ. Деякі препарати діють безпосередньо на нерегульований ГЕБ. Ці молекули модулюють експресію молекул адгезії, таких як VCAM-1 (диметилфумарат, кортикостероїди), ICAM-1 (диметилфумарат, лаквінімод, кладрибін), або інактивують деякі матриксні металопротеази, включаючи типи 2 або 9 (лаквінімод, кладрибін, кортикостероїди). Крім того, фінголімод знижує експресію рецепторів S1P₁ і S1P₃ у просвіті мікросудин, зменшуючи трансміграцію лімфоци-

тів. Незалежно від S1P-рецепторів фінголімод знижує експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF) [14].

Нейрозапалення посилює нейродегенеративні патерни, і тому препарати повинні перетинати нерегульований ГЕБ, щоб впливати безпосередньо на запальні процеси в клітинах ЦНС [15].

Оцінка прогресування РС за клінічних умов; біомаркери

Оцінка цілісності аксонів є важливим завданням для визначення деяких біомаркерів нейропротекції. У клінічних умовах відповідні критерії виявлення нейродегенерації пов'язані з прогресуванням інвалідності, визначеної за розширеною шкалою статусу інвалідності (EDSS). У дослідженнях з використанням можливих нейропротекторних препаратів з'явилися нові концепції, такі як відсутність ознак прогресування (NEP), відсутність ознак прогресування або активного захворювання (NEPAD) та прогресування, що не залежить від активності рецидиву (PIRA) [16].

Легкий ланцюг нейрофіламенту (NfL) є білком цитоскелета нейронів. Існує безліч доказів того, що концентрація NfL у сироватці (sNfL) відображає запальне нейроаксональне пошкодження, що триває (наприклад, рецидиви або активність захворювання на МРТ) і що рівні sNfL можуть бути прогностичним показником активності захворювання протягом наступних декількох років. Ряд досліджень підтвердили й те, що високі рівні sNfL мають прогностичне значення щодо майбутньої атрофії головного мозку на основі даних МРТ протягом наступних 2–5 років (за даними двох досліджень – 10 і 12 років) [17]. З іншого боку, дані про довгострокову прогностичну цінність sNfL для прогресування інвалідності

менш переконливі. Загалом, sNfL є більш імовірним предиктором атрофії головного мозку, ніж предиктором конверсії рецидивуюче-ремітуючого РС у ВПРС.

Гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) є основним білком цитоскелета в астроцитах і вивільняється в разі порушення цілісності клітин. GFAP викликає все більший інтерес дослідників як другий основний біомаркер крові, який можна надійно виміряти в зразках сироватки й який помірно корелює з sNfL. Ранні дослідження в пацієнтів з РС показали, що рівень GFAP не підвищується в зв'язку з гострими рецидивами та фокальними запальними інфільтратами й, отже, може використовуватися для виявлення нейродегенеративної патології, індукованої глією [18].

Лікарські засоби з нейропротекторною, промієнізуючою та проти-запальною дією для терапії РС

Інгібітори тирозинкінази Брутон (ВТК) при РС. Спочатку ВТК була ідентифікована при Х-зчепленій агаммаглобулінемії людини, спадковому захворюванні, що характеризується дуже низьким рівнем імуноглобулінів. Дефект у гені ВТК порушує нормальний розвиток і дозрівання В-клітин [19]. Дійсно, ВТК являє собою цитоплазматичну нерцепторну тирозинкіназу, що модулює кілька внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, таких як фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K), мітоген-активована протеїнкіназа (МАРК), фосфоліпаза С (PLC) й ядерний фактор-кВ (NF-кВ) [20]. Крім В-клітин, ВТК також експресується в інших імунних клітинах, включаючи моноцити, макрофаги, дендритні клітини, гранулоцити, тучні клітини та тромбоцити. За фізіологічних умов ВТК-позитивні

клітини виявляються в ЦНС. Після індукованої лізофосфатидилхолін (LPC) демієлінізації органотипічних зрізів мозочка мишей ВТК виявляли в мікроглії, тобто, резидентних мієлоїдних імунних клітинах ЦНС, і менше в астроцитах [22]. Значна експресія ВТК також була виявлена в мікроглії з посмертних зразків мозку пацієнтів з РС. Як В-клітини, так і мікроглія є важливими учасниками патогенезу РС. Отже, ВТК є цінною мішенню для терапії цього захворювання. Двадцять чотири інгібітори ВТК (ВТКі) зараз проходять клінічну оцінку. Нещодавно виявлено роль мікроглії в нейродегенеративних процесах, зокрема в ремієлінізації шляхом стимулювання диференціювання олігодендроцитів, процесі, що залежить від фагоцитозу. Показано, що взаємодія мікроглії з аксоном на рівні перехоплень Ранв'є сприяє ремієлінізації. Таким чином, активація мікроглії за допомогою ВТКі, мабуть, є потенційним засобом лікування РС. Ібрутиніб, перший схвалений ВТКі, пригнічував прозапальну поляризацію в мікроглії та знижував її фагоцитарну активність [23]. Незважаючи на ці перспективні результати, відсутність специфічності ібрутинібу перешкождала його оцінці при автоімунних захворюваннях і призвела до розробки нових ВТКі, таких як евобрутиніб, високоселективний ковалентний інгібітор [24].

Статини. Статини викликають центральну нейропротекцію шляхом інгібування синтезу NO та глутамату в ЦНС. Справді, ловастатин пригнічує експресію індукованої NO-синтази та цитокінів (IL-1 β , TNF α , IL-6) в астроцитах, мікроглії та макрофагах щурів. В астроцитах секреція NO, мабуть, залежить від кінази рецептора тропоміозину В (TrkB), рецептора нейротрофіну, експресія якого

індукується за уражень білої речовини в хворих на РС. Стимуляція астроцитів BDNF, агоністом TrkB, призводить до загибелі нейронів, оскільки NO порушує енергетичний метаболізм цих клітин. Аналогічний механізм пов'язує мікроглію з нейроаксональною дегенерацією, що призводить до незворотного прогресування РС [25].

Судинний ефект також може сприяти нейропротекторній дії статинів шляхом модулювання активності eNOS ендотеліальних клітин, тим самим покращуючи церебральну вазомоторну реактивність і захищаючи від тривалого гіпоксичного ушкодження [26]. Оскільки супутня судинна патологія є фактором ризику інвалідності при РС, користь також може полягати в зниженні рівня загальної холестерину.

Блокатори натрієвих, кальцієвих і калієвих каналів. Блокування катіонних каналів, зокрема натрієвих і кальцієвих, використовується для нейропротекції в клінічних ситуаціях, таких як інсульт. Цей підхід має сенс, якщо ми розглянемо потенційний механізм нейродегенерації за участю цих каналів. Виявляється, що NO, медіатор запалення, може сильно вповільнювати або навіть зупиняти поширення потенціалу дії по демієлінованих волокнах [27].

Мієлінізація – це фундаментальний фізіологічний процес, який залежить від взаємодії між нейронами й олігодендроцитами. Крім того, олігодендроцити отримують синаптичні сполуки від нейронів і експресують потенціал-залежні канали, натрієві та калієві, які, мабуть, відіграють ключову роль у процесі демієлінізації. Цікаво, що глатирамеру ацетат, що використовується як імуномодулятор, впливаючи на В-лімфоцити, впливає й на експресію K^+ і Cl^- кана-

лів і надходження Ca^{2+} у клітини. Тому дію ліків, що впливають на іонні канали, слід розглядати в широкому розумінні, беручи до уваги вплив на нейрони, гліальні та імунні клітини. Цей багатоклітинний вплив значно ускладнює інтерпретацію та перехід від *in vitro* до *in vivo* досліджень, особливо в разі клінічних випробувань.

Загалом нині внесок катіонних каналів у патофізіологію демієлінізації та ремієлінізації ще далеко не є зрозумілим, як і їхній внесок у підтримку функціональності нейронів за РС. Проте кілька молекул були оцінені в клінічних випробуваннях.

Антагоністи глутамату. Глутамат, що вже відомий своєю токсичною дією на нейрони, також впливає на олігодендроцити, астроцити, ендотеліальні та імунні клітини. При запальних ураженнях імунними клітинами, що беруть участь у позаклітинному вивільненні глутамату, є моноцити, макрофаги, мікроглія та дендритні клітини через цистеїн/глутаматний антипортер Xc [28]. Змінений транспорт глутамату, імовірно, сприяє цьому порушенню регуляції, що видно для переносника глутамату GLT-1, експресія якого в олігодендроцитах знижується навколо активних уражень РС [29].

Рецептори AMPA можуть впливати на пошкодження рухових нейронів через надмірне збільшення вмісту кальцію в цитозолі та мітохондріях, що призводить до окиснювального стресу [30]. Внесинаптичні NMDARs є медіаторами ушкодження нейронів, тоді як синаптичні NMDAR є медіаторами пластичності, що ускладнює підходи до нейропротекції [31].

Статеві гормони. Стероїдні гормони (прогестерон, естрогени, андрогени та кортикостероїди), що є ліпофільними

молекулами, можуть контролювати певні процеси в ЦНС, перетинаючи ГЕБ (за допомогою простої дифузії або через транспортери переносники) або впливаючи на клітини ГЕБ, які здатні модулювати запальні й окисні механізми в головному мозку [32]. Статеві стероїди мають захисну дію на ГЕБ, відновлюють його цілісність і проникність в експериментальних моделях інсульту або індукованого ліпополісахаридом запалення в гризунів [33]. Зниження рівня циркулюючих естрогенів під час старіння організму корелює з підвищеною проникністю ГЕБ, а виснаження запасів тестостерону пов'язане з активацією гліальних клітин (мікроглії та астроцитів), посиленням запалення та проникності ГЕБ [34]. Ці параметри покращуються під час лікування тестостероном [35]. Крім того, введення прогестерону продемонструвало позитивний вплив на функціонування ГЕБ після інсульту та черепно-мозкової травми. Загалом ці дані переконливо підтверджують обґрунтованість використання стероїдних гормонів для лікування центральних розладів, що спостерігаються при РС.

З іншого боку, продемонстровано, що в разі РС співвідношення жінок і чоловіків становить приблизно 3:1, переважно у рецидивуюче-ремітуючій формі [34]. Різні гормональні фізіологічні стани в жінок суттєво впливають як на частоту, так і перебіг захворювання. Численні дослідження вказують на той факт, що стероїдні гормони мають велику кількість біологічних ефектів, включаючи модуляцію таких процесів, як нейропротекція та мієлінізація. Що стосується імунної відповіді, то зниження концентрації статевих стероїдів пов'язане з вищими рівнями в сироватці прозапальних цитокінів, таких як TNF α та INF γ .

Статеві гормони (естрогени, прогес-

терон та андрогени), імовірно, відіграють роль у складному механізмі перебігу захворювання. Дійсно, РФРС найчастіше зустрічаються в молодих жінок; крім того, частота рецидивів знижується на пізніх термінах вагітності зі збільшенням секреції естрогенів. Ці ефекти можуть бути пов'язані з протизапальними властивостями естрогенів.

Вважають, що прогестерон має нейропротекторну, промієлінізуючу та протизапальну дію на нервову систему. У мишей за експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) прогестерон зменшує клінічну тяжкість, демієлінізацію, дисфункцію нейронів і запальну реакцію.

Висновки

Дегенерація аксонів є характерною ознакою РС та переважає за прогресуючої форми. Захист аксона від метаболічних змін, що спричинені запаленням, демієлінізацією або прямими метаболічними змінами, є головним завданням у найближчі роки щодо терапії РС. Сьогодні багато молекул проходять клінічні випробування.

Більшість відкриттів препаратів для нейропротекції базувалась на дослідженнях на моделях у тварин, таких як ЕАЕ. На жаль, ця модель не повністю відповідає прогресуючій формі РС, за якої стратегія нейропротекції може бути найефективнішою. Багато досліджень були успішними на моделях ЕАЕ, але не змогли довести нейропротекторний ефект у пацієнтів з РС. Однією з причин може бути відсутність чутливих і надійних показників оцінки результатів лікування РС. Інша причина може полягати в ГЕБ, який різко обмежує доставку ліків до ЦНС. Для обходу ГЕБ може знадобитися вплив на головний мозок через нюхові шляхи або

за допомогою кон'югованого лікарського препарату.

Доступні моделі не повністю імітують прогресуючу форму РС, за якої стратегія нейропротекції може бути

найефективнішою. Необхідні серйозні подальші зусилля для поліпшення існуючих і розробки нових експериментальних моделей з метою оцінки нейропротекції.

1. Reich D. S., Lucchinetti C. F., Calabresi P. A. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2018. V. 378. P. 169–180.
2. Confavreux C., Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006. V. 129. P. 606–616.
3. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. J. W. L. Brown, A. Cole, D. Horakova et al. *JAMA.* 2019. V. 321. P. 175–187.
4. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. O. W. Howell, C. A. Reeves, R. Nicholas et al. *Brain.* 2011. V. 134. P. 2755–2771.
5. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. R. Magliozzi, O. W. Howell, C. Reeves et al. *Ann. Neurol.* 2010. V. 68. P. 477–493.
6. Association of slowly expanding lesions on MRI with disability in people with secondary progressive multiple sclerosis. A. Calvi, F. P. Carrasco, C. Tur et al. *Neurology.* 2022. V. 10. P. 1212–1224.
7. Slowly expanding lesions predict 9-year multiple sclerosis disease progression. P. Preziosa, E. Pagani, A. Meani et al. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022. V. 9 (2). P. e1139. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001139>. Print 2022 Mar.
8. Murphy M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009. V. 417. P. 1–13.
9. Baecher-Allan C., Kaskow B. J., Weiner H. L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron.* 2018. V. 97. P. 742–768.
10. Axo-myelinic neurotransmission: a novel mode of cell signalling in the central nervous system. I. Micu, J. R. Plemel, A. V. Capriarello et al. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. V. 19. P. 49–58.
11. Evaluation of methods of modeling and formation of experimental allergic encephalomyelitis. O. O. Nefodov, I. F. Belenichev, M. P. Fedchenko et al. *Research Results in Pharmacology.* 2022. V. 8 (2). P. 37–48.
12. Yong H. Y. F., Yong V. W. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2021. V. 18 (1). P. 40–55.
13. Nefodov O. O., Kalbus O. I., Larionov V. B. Modern mechanisms and strategies of pharmacotherapy of remyelination in multiple sclerosis. *Ukr. Med. Chasopys.* 2022. V. 3 (149). P. 1–4.
14. Pun P. B., Lu J., Moochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic. Res.* 2009. V. 43. P. 348–364.
15. The development of cladribine tablets for the treatment of multiple sclerosis: a comprehensive review. K. Rammohan, P. K. Coyle, E. Sylvester et al. *Drugs.* 2020. V. 80. P. 1901–1928.
16. Reviewing the significance of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis pathology and treatment. R. Balasa, L. Barcotean, O. Mosora, D. Manu. *Int. j. mol. sci.* 2021. V. 22 (16). P. 8370.
17. Different fumaric acid esters elicit distinct pharmacologic responses. B. T. Wipke, R. Hoepner, K. Strassburger-Krogias et al. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021. V. 8 (2). P. e950.
18. MS565: a SPECT tracer for evaluating the brain penetration of BAF312 (Siponimod). E. Briard, B. Rudolph, S. Desrayaud et al. *Chem. Med. Chem.* 2015. V. 10 (6). P. 1008–1018.
19. Nefodov O. O., Kalbus O. I. Mechanisms of occurrence and chronicity of neuropathic pain in multiple sclerosis in clinical and experimental conditions. *Ukr. Med. Chasopys.* 2022. V. 1 (147). P. 1–5.
20. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. L. Kappos, J. S. Wolinsky, G. Giovannoni et al. *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. P. 1132–1140.
21. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. N. Siller, J. Kuhle, M. Muthuraman et al. *Mult. Scler.* 2019. V. 25. P. 678–686.
22. Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. E. Canto, C. Barro, C. Zhao et al. *JAMA Neurol.* 2019. V. 76. P. 1359–1366.
23. Pleiotropic consequences of Bruton tyrosine kinase deficiency in myeloid lineages lead to poor inflammatory responses. A. Mangla, A. Khare, V. Vineeth et al. *Blood.* 2004. V. 104. P. 1191–1197.
24. Experimental study of pharmacotherapy of neurological diseases for multiple sclerosis. O. Nefodov, Y. Dychko, M. Zhytnii, V. Chyrkin. *Modern Science – Moderní věda.* 2021. V. 5. P. 137–142.

25. Emerging microglia biology defines novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease. J. W. Lewcock, K. Schlepckow, G. Di Paolo et al. *Neuron*. 2020. V. 108. P. 801–821.
26. Pinto M. V., Fernandes A. Microglial phagocytosis-rational but challenging therapeutic target in multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21 (17). P. 59-60.
27. Microglia-neuron interaction at nodes of Ranvier depends on neuronal activity through potassium release and contributes to remyelination. R. Ronzano, T. Roux, M. Thetiot et al. *Nat. Commun.* 2021. V. 12. P. 5219.
28. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. A. Corsini, S. Bellosta, R. Baetta et al. *Pharmacol. Ther.* 1999. V. 84. P. 413–428.
29. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. J. A. Kobashigawa, S. Katznelson, H. Laks et al. *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 333. P. 621–627.
30. Lovastatin inhibits brain endothelial cell Rho-mediated lymphocyte migration and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Greenwood, C. E. Walters, G. Pryce et al. *FASEB J.* 2003. V. 17. P. 905–907.
31. Statins and their potential targets in multiple sclerosis therapy. O. Stuve, T. Prod'homme, A. Slavin et al. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2003. V. 7. P. 613–622.
32. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurones. J. Bosel, F. Gandor, C. Harms et al. *J. Neurochem.* 2005. V. 92. P. 1386–1398.
33. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. K. Pahan, F. G. Sheikh, A. M. Namboodiri, I. Singh. *J. Clin. Invest.* 1997. V. 100. P. 2671–2679.
34. Nitric oxide acutely inhibits neuronal energy production. The Committees on Neurobiology and Cell Physiology. J. R. Brorson, P. T. Schumacker, H. Zhang. *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 147–158.
35. Microglial activation and the nitric oxide/cGMP/PKG pathway underlie enhanced neuronal vulnerability to mitochondrial dysfunction in experimental multiple sclerosis. A. Mancini, M. Tantucci, P. Mazzocchetti et al. *Neurobiol. Dis.* 2018. V. 113. P. 97–108.

Жодного конфлікту інтересів у авторів роботи не було.

О. О. Нефьодов, О. І. Грицук, О. І. Кальбус, Н. П. Шастун, Л. О. Чобіток, О. В. Широков, В. П. Степура, М. К. Кравченко

Нейропротекція при розсіяному склерозі: виклики сучасності

Розсіяний склероз (РС) – хронічне запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що призводить до демієлінізації та нейродегенерації. Терапевтична стратегія РС сьогодні здебільшого ґрунтується на зменшенні запалення за допомогою імунодепресантів. Натепер не існує засобів з нейропротекторним впливом за прогресуючої форми захворювання.

Мета дослідження – розглянути сучасні підходи до оцінки нейродегенерації при РС й можливі мішені, які можуть бути корисними для захисту аксонів від дегенерації.

Серед них розглянуті інгібітори тирозинкінази Брутона, антиапоптотичні й антиоксидантні засоби, статеві гормони, статини, блокатори іонних каналів і молекули, що запобігають ексайтотоксичності глутамату.

Дегенерація аксонів є характерною ознакою РС та переважає за його прогресуючої форми. Захист аксона від метаболічних змін, що спричинені запаленням, демієлінізацією або прямими метаболічними змінами, є головним завданням у найближчі роки щодо терапії РС. Сьогодні багато молекул проходять клінічні випробування як потенційні засоби нейропротекції.

Доступні експериментальні моделі для пошуку нейропротекторів не повністю імітують прогресуючі форми РС, за яких стратегія нейропротекції може бути найефективнішою. Необхідні подальші серйозні зусилля для поліпшення існуючих і розробки нових експериментальних моделей відтворення патології на тваринах.

Натепер нейропротекція залишається однією з найперспективніших ланок у концепції лікування РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, рецидивуюче-ремітуюча форма, прогресуюча форма, нейропротекція

О. О. Nefodov, O. I. Grytsuk, O. I. Kalbus, N. P. Shastun, L. O. Chobitok, O. V. Shirokov, V. P. Stepura, M. K. Kravchenko

Neuroprotection in multiple sclerosis: contemporary challenges

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system that leads to demyelination and neurodegeneration. Currently the therapeutic strategy relies mainly on the reducing of inflammation by immunosuppressants. Now there are no neuroprotective agents available for the progression of the disease.

The aim of the study is to discuss modern approaches to the evaluation of neurodegeneration in MS and potential targets that could be useful for protecting axons from degeneration. Among them – Bruton's

tyrosine kinase inhibitors, antiapoptotic and antioxidant agents, sex hormones, statins, ion channel blockers and molecules that prevent glutamate excitotoxicity.

Axonal degeneration is a characteristic feature of MS and prevails in the progressive form. Protecting axons from metabolic changes caused by inflammation, demyelination, or direct metabolic changes is the main task in the coming years in the field of MS therapy. Currently, many molecules are undergoing clinical trials as potential neuroprotective agents.

Available experimental models for neuroprotectors search do not fully mimic the progressive forms of MS, for which neuroprotection strategies may be most effective. Further serious efforts are needed to improve available or develop new experimental animal models to evaluate neuroprotection.

At present, neuroprotection in MS remains one of the most promising areas in the concept of this disease treating.

Key words: multiple sclerosis, relapsing-remitting form, progressive form, neuroprotection

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів» (ДР № 0122U201970).

Надійшла: 30 січня 2023 р.

Прийнята до друку: 22 березня 2023 р.

Контактна особа: Нефьодов Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та технології ліків, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, буд. 14, вул. Єлісаветинська (Щепкіна), м. Одеса, 65026. Електронна пошта: nefedov2406@gmail.com