

О. О. Нефьодов<sup>1</sup>, О. І. Кальбус<sup>2</sup>, Н. П. Шастун<sup>2</sup>,  
Л. О. Чобіток<sup>3</sup>, А. О. Єфанова<sup>3</sup>, О. П. Максименко<sup>3</sup>,  
О. В. Широков<sup>3</sup>, В. П. Степура<sup>3</sup>

## Місце мікроглії при розсіяному склерозі: мішені та фармакологічна стратегія

<sup>1</sup>Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

<sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет

<sup>3</sup>Європейський медичний університет

*Ключові слова: демієлінізуючі пошкодження, мікроглія, розсіяний склероз, фармакологічна стратегія*

Розсіяний склероз (РС) є первинним хронічним аутоімунним демієлінізуючим захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), яке часто призводить до інвалідизації осіб віком від 20 до 45 років [1]. Натепер загально-визнано, що порушення регуляції запальної відповіді на компоненти мієліну – генетичне та/або опосередковане навколишнім середовищем – призводить до рекрутування периферичних автореактивних Т- і В-клітин та макрофагів через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Реактивація таких імунних клітин у ЦНС викликає потужну запальну реакцію з вивільненням цитокінів і хемокінів, що додатково активує інші імунні клітини (наприклад, дендритні клітини) і місцеву мікроглію, викликаючи дегенерацію мієліну навколо нервових аксонів. Надалі втрата мієліну призводить до подальшого формування характерних для РС демієлінізованих бляшок, пов'язаних з пошкодженням аксонів і нейродегенерацією, що клінічно призводить до початкових рецидивів, які розвиваються з часом у прогресуючу інвалідність рухових, зорових і когнітивних функцій.

*Мета дослідження* – розглянути та проаналізувати сучасні уявлення про

роль мікроглії в патогенезі РС, а також мішені та фармакологічні стратегії щодо лікування цього захворювання.

Мікроглія, резидентні імунні клітини та макрофаги ЦНС становлять лише 15 % від загальної кількості клітин головного мозку [2] та 10 % від гліальних клітин загалом. Однак через їхні основні функції імунних медіаторів та первинних фагоцитів головного й спинного мозку мікроглія привернула велику увагу дослідників. Ця популяція, що походить з жовткового мішка, колонізує головний мозок під час ембріогенезу та диференціюється під впливом мікрооточення ЦНС, перебуваючи в здоровій нервовій системі як високостабільна популяція з довгими та розгалуженими відростками, що взаємодіють з кровоносними судинами, нейронами та іншим [3]. Мікроглія підтримує гомеостаз ЦНС, сприяючи патологічні події та видаляючи патоген-асоційовані молекулярні патерни (РАМР)/асоційовані з небезпечною молекулярні патерни (DAMP), фагоцитуючи мертві клітини та неправильно згорнуті білки. У той самий час за фізіологічних умов вони також беруть участь у регуляції біологічних процесів або ремодельють синаптичну пластичність, підтримуючи виживання нейронів, диференціювання мозку або сприяючи правильній мієлінізації [4, 5].

У відповідь на будь-яке пошкодження або зміну гомеостазу головного мозку ці високочутливі гліальні клітини мігрують і накопичуються в ураженій ділянці за допомогою процесу хемотаксису й активуються, щоб ініціювати вроджену імунну відповідь. Глибокі морфологічні та молекулярні зміни супроводжують активацію мікроглії. Клітини зазнають часткової ретракції своїх відростків, еволюціонуючи від розгалуженого стану до проміжного або «кущового» і, нарешті, перетворюються на повну паличкоподібну й амебоїдну форму або повністю активований стан. Паралельно з їхньою морфологічною трансформацією активована мікроглія виявляє характерний генетичний профіль з підвищеною експресією іонізованої кальцій-зв'язувальної адапторної молекули-1 (Iba-1), головного комплексу гістосумісності антигена класу II (MHC-II) та мікрогліальних фагоцитарних маркерів, таких як CD11 рецептори I–III, рецептори комплементу та CD68. Поряд з цим функціональна пластичність дозволяє цій реактивній/активованій мікроглії диференціюватися або в нейротоксичні, або нейропротекторні фенотипи, пов'язані з вивільненням як про-, так і протизапальних медіаторів і цитокінів відповідно.

Враховуючи їхній широкий спектр функцій, мікроглія бере участь у загальному розвитку мозку та формуванні функціональної нервової системи, а також була докладно описана за кількох патологічних станів. Зокрема, за уражень РС мікроглія становить основні присутні запальні клітини, тому повною мірою впливає на демієлінізацію та відновлення бляшок. Поряд з цим дисбаланс між протилежними фенотипами мікроглії (з надмірною активацією цих клітин (з надмірною активацією цих клітин у їхній прозапальний статус) пояснює

розвиток і прогресування захворювання та корелює з клінічним зниженням, у зв'язку з чим розробка методів лікування, націлених на мікроглію, імовірно, буде важливою віхою в терапії ремієлінізації РС [6, 7].

Насправді, терапевтичні стратегії, що спрямовані на мікроглію, були в основному зосереджені на пригніченні опосередкованої нею запальної відповіді й окисного пошкодження. Поточні дослідження зосереджені на протизапальних молекулах, таких як нарингенін, етилпіруват і форсколін, що передбачають регенеративні підходи в разі РС за рахунок зниження активації мікроглії. Доклінічні дослідження нової вакцини PADRE-K v1.3 показали, що вона призводила до зменшення прозапальної мікроглії, що згодом замінюється протизапальною/регенеративною популяцією, полегшуючи клінічну тяжкість і патологічні пошкодження за моделювання експериментального аутоімунного енцефаломієліту (ЕАЕ) у мишей. Крім того, довга некодуюча РНК, що є специфічною до зупинки росту 5 (GAS5), яка значною мірою експресується на амебоїдній/активованій мікроглії в осередках РС, інгібує поляризацію мікроглії в регенеративний фенотип. Нещодавні підходи до трансплантації мікроглії з інтерференцією GAS5 покращили результат ЕАЕ, сприяючи також ремієлінізації аксонів після LPC-індукованої демієлінізації. Загалом нині підкреслюється експериментальний успіх модулювання запальної відповіді мікроглії для усунення фенотипічних дисбалансів [8–10].

Проте недостатність ремієлінізації також залежить від надмірного накопичення фрагментованого мієлін-токсичного дебрису в позаклітинному просторі після тривалої демієлінізації, що значно інгібує диференцію-

вання олігодендроцитів. Таким чином, крім вирішальної імунної ролі в прогресуванні РС, видалення залишків мієліну за допомогою мікрогліального фагоцитозу необхідне для відновлення тканин і має вирішальне значення в розвитку демієлінізуючих захворювань. У той час як імуномодулююча роль мікроглії щодо РС була ретельно розглянута протягом багатьох років, її внесок у прогресування захворювання РС як професійних фагоцитів, а також терапевтичні можливості модуляції фагоцитозу були менш вивчені [1, 11].

У ЦНС фагоцитоз в основному приписують спеціалізованим клітинам мікроглії, хоча в незначній мірі в цьому процесі можуть брати участь й інші клітини (наприклад, астроцити, інвазивні моноцити та нейтрофіли). Клітини мікроглії розпізнають, поглинають і перетравлюють великі частинки/структури, процес, який має вирішальне значення як для розвитку, так і для видалення апоптотичних, надлишкових новоутворених клітин або небажаних синапсів, а також за патології шляхом очищення від бактерій, що вторглися, клітинного детриту або дегенерованого мієліну. Справді, мікрогліальний фагоцитоз виходить за межі очищення мозку в фізіологічних умовах. Це має вирішальне значення за патологічних станів, таких як РС.

У мозку, що розвивається, неактивована мікроглія постійно досліджує його навколишнє середовище, встановлюючи часті, але тимчасові контакти з нейронами та синапсами у відповідь на активність нейронів. Нейронна експресія фракталкіну (CX3CL1), а також вивільнення ними АТФ/АДФ функціонують як сигнали «знайди мене», які взаємодіють з мікрогліальним фракталкіном (CX3CR1) й пуринергічними рецепторами (P2Y12) відповідно та направляють їх до активних

синапсів. Дослідження з використанням мікроскопії продемонстрували безпосередню роль мікроглії в поглинанні пре- та постсинаптичних компонентів у здоровому мозку. Крім того, великий обіг клітин за допомогою апоптозу під час розвитку мозку знову є важливим кроком для підтримання гомеостазу та створення функціонального мозку. Для цього клітинний апоптоз стимулює колонізацію мікроглії та встановлення її в ЦНС для скоординованої та ефективної системи кліренсу/видалення апоптотичних тілець мікроглією, тоді як неефективний фагоцитоз апоптотичних тілець натомість призводить до подальшої загибелі клітин поряд зі запальними й імунними відповідями через вивільнення [12].

Мікроглія необхідна для видалення апоптотичних нейронних клітин-попередників у нейрогенних нішах гіпокампа – субгранулярної та субвентрикулярної зонах – за допомогою активації тирозинкіназ. Крім гіпокампа мікроглія також фагоцитуює апоптотичні нейрони Пуркіньє. З іншого боку, поточні дослідження мікроглії пов'язують клітинний фагоцитоз зі статевим диференціюванням мозку. Вивільнення естрадіолу в головному мозку самок збільшує кількість фагоцитарної мікроглії, тим самим збільшуючи видалення нейтральних клітин-попередників у гіпокампі новонароджених самок. Опосередковане тестостероном підвищення рівня 2-арахідоноілгліцерину в головному мозку активує канабіноїдні рецептори 1 і 2 типу в мікроглії, які збільшують фагоцитарні чашки клітин, що призводить до зниження кількості астроцитів у новонароджених протягом першого постнатального тижня. Регулюючи щільність астроцитів комплемент-залежним чином, мікроглія призводить до підвищеного

збудження нейронів і маскулізації юнаків, відмінної від жіночої поведінки [4]. У цілому, функціональна динаміка мікрогліального фагоцитозу важлива в загальному розвитку мозку, підтримці функціонального гомеостазу, контролі нейронних попередників та зміцненні синаптичних зв'язків для правильного мозкового зв'язку та проведення.

При РС накопичення хемокінів, таких як CXCL10, у демієлінованих ураженнях діє як молекули хемотактанта для міграції мікроглії в ці області, де ці клітини будуть нести відповідальність за очищення від токсичних мієлінових залишків. Nogo-A, олігодендроцитарно-мієліновий глікопротеїн і мієлін-асоційований глікопротеїн є похідними від мієліну білками та сильними інгібіторами росту нейритів, регенерації аксонів, але, що найважливіше, інгібіторами диференціювання олігодендроцитів у зрілі, і, таким чином, порушують ремієлінізацію, що робить кліренс мієліну необхідним для ініціації відновлення пошкоджень [13]. Система комплементу є добре описаним механізмом кліренсу опсонізованого мієліну, оскільки білки комплементу зв'язуються з дебрисом і контролюють їхню взаємодію з рецептором комплементу 3 (CR3). Крім CR3, мікрогліальний рецептор-смітник AI/II (SRAI/II) також може розпізнавати залишки ліпідів і, функціонуючи разом з CR3, навіть посилює залежний від комплементу кліренс мієліну цими клітинами. Справді, макрофаги, що походять з моноцитів у пацієнтів з РС, зі зниженою експресією рецепторів MerTK показали знижену здатність очищати залишки мієліну. З іншого боку, мікроглія Trem2-/- призводить не тільки до дефіциту видалення мієліну, але також до порушень метаболізму ліпідів, ек-

спресії медіаторів запалення та трофічних факторів, посилення аксональної дистрофії, зменшення кількості олігодендроцитів і стійкої демієлінізації в мишей після введення купризону. Відповідно, у мишей, які отримували антитіло проти Trem2, погіршувалися результати ЕАЕ, посилювалася запальна реакція та демієлінізація в головному мозку. Крім того, дефіцит CX3CR1 у мишей значно знижував кліренс мієліну й інгібував правильну ремієлінізацію після лікування купризonom, підкреслюючи зв'язок між кліренсом мієліну та механізмами демієлінізації/дегенерації. Із цієї причини дослідницькі підходи до модуляції мікроглії у бік більш фагоцитарного стану пропонують багатообіцяючі альтернативи, які передбачають довгострокове лікування РС [14, 15].

Нові сполуки в доклінічних випробуваннях показали деякі обнадійливі ефекти щодо мікрогліального фагоцитозу. Дослідники виявили, що інкубація первинної мікроглії з двома поліненасиченими жирними кислотами омега-3-докозагексаєновою кислотою (ДГК) та ейкозапентаєновою кислотою (ЕПК) – модулювала фенотип клітин у напрямі більш регенеративного стану та позитивно впливала на мієлін *in vitro*. Важливо, що таке лікування *in vivo* зменшувало демієлінізацію, покращувало моторні та когнітивні функції в моделі демієлінізації купризonom. Крім того, обнадіює те, що людське рекомбінантне антитіло IgM (rHIgM22) ефективно модулює мікрогліальний мієліновий фагоцитоз. Нове фармакологічне лікування псевдогінзенозидом-F11 прискорювало CR3-залежний мієліновий фагоцитоз у культурі мікроглії після киснево-глюкозної депривації (OGD) та постійної оклюзії середньої мозкової артерії (pMCAO) *in vivo* і,

таким чином, зменшувало площу інфаркту та сприяло покращанню неврологічних функцій у щурів, які отримували рМСаО [16]. Ці революційні підходи до терапії, орієнтовані на мікроглію, відкривають нові можливості для оцінки ремієлінізації РС. Описано, що активація  $\gamma$ -рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) у мікроглії, пригнічує вивільнення медіаторів запалення. Інший агоніст PPAR $\gamma$  (урсолова кислота, UA) значно знижував тяжкість захворювання, запалення ЦНС, демієлінізацію та сприяв відновленню мієліну за допомогою ремієлінізації як у гострій, так і в хронічній стадії захворювання в мишей з індукованим ЕАЕ, які отримували купризон [17].

Процес фагоцитозу ускладнюється тоді, коли надходження великого метаболічного навантаження від перетравлених мішеней змінює мікрогліальні внутрішньоклітинні шляхи та метаболізм. Зокрема, у разі РС мієлін сам по собі є потужним запальним стимулом, тому його взаємодія з мембранними рецепторами та подальша інтерналізація можуть порушувати функціональні фенотипи мікроглії та впливати на запальні реакції при РС. У той час, як вхід мієліну через вісь С3/CR3 ініціює наступний запальний сигнальний каскад з експресією нейротоксичних цитокінів і модуляторів запалення (через активацію сигнального каскаду NF- $\kappa$ B), Trem2-опосередковане розпізнавання мієліну, навпаки, активує нижчі протизапальні шляхи у відповідь на демієлінізуючі стимули. Згодом у ході внутрішньоклітинного процесингу мієліну активація гетеродимерного фактора транскрипції, рецептора X печінки (LXR) – рецептора ретиноїду X (RXR) і (PPAR $\beta/\delta$ ) залишками мієлінового холестерину

та фосфатидилсерину відповідно призводить до протизапальних реакцій. Це узгоджується зі спостереженням щодо протизапальної, насиченої ліпідами (пінистої) мікроглії за РС, що переважно експресує протизапальні молекули й індукує Т-клітинно-опосередковані протизапальні адаптивні імунні відповіді, які навіть здатні зменшити тяжкість перебігу ЕАЕ.

Проте інші дослідження описують присутність прозапальних і нейродегенеративних пінистих макрофагів у вогнищах РС, що свідчить про функціональну пластичність цих навантажених мієліном клітин. У пінистих клітинах за входом мієліну слідує метаболізм ліпідів у мієліновий вільний/неетерифікований холестерин у лізосомах. Незважаючи на наведену вище кореляцію внутрішньоклітинного метаболізму мієліну з протизапальним фенотипом мікроглії, спостерігається неконтрольоване надходження ліпідів, багатих на холестерин, що порушує механізми деградації, а також шляхи накопичення та відтоку ліпідів. Надлишкові внутрішньоклітинні ліпіди, накопичені в неетерифікованих формах у мікрогліальній мембрані (ліпідні рафти), активують запальні реакції через сигнальний шлях TLR і NF- $\kappa$ B. Поряд з цим більш висока концентрація вільного холестерину в лізосомах у кінцевому підсумку призводить до утворення кристалів холестерину, індукторів лізосомального пошкодження й активаторів запалення NLRP3, які згодом продукують і вивільняють запальні цитокіни IL-1 $\beta$  і IL-18, як описано в разі інших запальних захворювань (наприклад, атеросклерозу). Відповідно, у мозку, що старіє, нещодавно була ідентифікована окрема мікрогліальна субпуляція, ліпідно-крапельна мікроглія



(LDAM) з дисфункціональними внутрішньоклітинними відкладеннями ліпідів, яка аналогічним чином демонструє унікальну транскрипційну характеристику з підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, підвищеним рівнем реактивного кисню (АФК) і дефіцитом фагоцитів, що в кінцевому підсумку підтверджує попередні дослідження, які пов'язують порушення ліпідів з мікрогліальними прозапальними змінами [20, 21].

Запропоновані вище терапевтичні підходи, що опосередковані фагоцитозом, для протидії РС можуть поставити нові завдання. У той час як процес кліренсу мієліну сприяє менш шкідливому середовищу всередині демієлінованих бляшок, нещодавні дослідження мікрогліального фагоцитозу тісно корелюють з когнітивними порушеннями при РС, через що також втрачається перспектива лікування.

На додаток до добре помітної рухової інвалідності в пацієнтів з РС когнітивні порушення все частіше визнаються однією з основних ознак РС (відзначається приблизно в 40–60 % пацієнтів). Ця «невидима» інвалідність, яка пов'язана з ураженням кори та атрофією кількох ділянок мозку, може мати ранній початок, суттєво впливаючи на соціальні взаємодії пацієнта, його працездатність та якість життя [22]. Деякі дослідження пов'язують запальні реакції та подальше аномальне вивільнення медіаторів запалення (як при РС) з порушенням перехресних перешкод глії та нейронів. Цитокіни, що діють як нейромодулятори, порушують синаптичну передачу, довгострокову підтримку потенціації та синаптичну пластичність, тим самим порушуючи когнітивні функції. Зокрема, спостерігалось, що підвищена експресія та

вивільнення TNF- $\alpha$  втручається в спонтанні збуджуючі постсинаптичні струми та надмірне вивільнення глутаматергічних речовин, що зрештою пов'язано з підвищеною нейротоксичністю контекстуального порушення пам'яті при навчанні в мишей з індукованим ЕАЕ.

З іншого боку, демієлінізація посилює вразливість аксонів до запального ушкодження, що природньо сприяє втраті нейронів і порушенню синаптичних комунікацій. Особливо вразливим є гіпокамп, центральна ділянка, яка відповідальна за підтримку та відновлення пам'яті, де демієлінізація може бути виявлена більш ніж у 60 % зразків посмертних гіпокампів з РС. Дослідження також демонструють, що втрата мієліну в областях гіпокампа була пов'язана зі зниженням експресії нейрональних білків, які беруть участь у синаптичній цілісності, аксональному транспорті та гомеостазі глутамату. Це призводило до зниження щільності синапсів, що узгоджується з попереднім дослідженням візуалізації з використанням магнітно-резонансної томографії й корелює зі зміною розміру гіпокампа й атрофією з порушенням пам'яті в пацієнтів з РС [23, 24].

Нещодавні дослідження з використанням конфокальної мікроскопії високої роздільної здатності також виявили велику втрату синапсів у корі при РС, незалежну від демієлінізації та дегенерації аксонів, що явно вказує на участь мікроглії у втраті синапсів і когнітивній дисфункції [25]. Дійсно, активована мікроглія була пов'язана з порушенням захоплення глутамату, що викликає ушкодження нейронів і синапсів за уражень кори [26] та сприяє ранньому погіршенню пам'яті в мишей з ЕАЕ [27]. Більше того, як описано

раніше, мікрогліальний фагоцитоз опосередковує синаптичну очистку під час розвитку мозку, процес, який реактивується за вікових і нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера [28, 29]. Так само втрата синапсів, що опосередкована мікроглією, зрештою може бути пов'язаною з когнітивними порушеннями за РС.

Незважаючи на певні переваги, питання щодо зв'язку мікроглії з характерною для РС когнітивною дисфункцією потребує майбутніх досліджень й аналізу. Однак подвійна роль сигнального шляху комплементу як в опсонізації залишків мієліну, так і в міченні синапсів порушує складні питання модуляції фагоцитозу залишків мієліну та його відновлення, потенціювання вторинної втрати синапсів і тривалих когнітивних порушень, а також можливості модулювання фагоцитозу, незалежно від системи комплементу для збільшення очищення мієліну, уникаючи при цьому надмірного скорочення синапсів.

## Висновки та перспективи

Протягом тривалого часу мікроглія була предметом численних досліджень при РС щодо її динамічних функцій та подвійної ролі в прогресуванні захворювання: як прозапальні

клітини вони сприяють тяжкості хвороби, у протизапальному та регенеративному стані вони необхідні для одужання. Ґрунтуючись на такій незбалансованій фенотипічній двоїстості, яка лежить в основі патології РС, успішна протизапальна терапія була зосереджена на впливі на імунну роль мікроглії, водночас сприяючи переключенню на найкорисніший фенотип, що зберігає її регенеративні функції. Навпаки, терапевтичні засоби, що здатні впливати на основну функцію мікроглії – фагоцитоз, є менш вивченими. Мікрогліальна фагоцитарна дисфункція призводить до важких рухових і когнітивних симптомів, пов'язаних з РС, тому виділяються нові підходи, спрямовані на фагоцитоз, які в поєднанні з протизапальними молекулами можуть дати багатообіцяючі результати щодо терапії РС. Важливо відзначити, що завдання полягає в тому, щоб знайти баланс між комплементопосередкованим кліренсом мієліну та видаленням синапсів, щоб знайти ефективні препарати, націлені на фагоцитоз, оптимізацію їхнього клінічного застосування для покращання патогенезу захворювання або навіть для забезпечення повного одужання пацієнта.

1. 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.
2. Isolation of murine microglial cells for RNA analysis or flow cytometry. A. E. Cardona, D. Huang, M. E. Sasse, R. M. Ransohoff. *Nat. Protoc.* 2006. V. 1. P. 1947–1951.
3. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science.* 2005. V. 308. P. 1314–1318.
4. Microglial phagocytosis of newborn cells is induced by endocannabinoids and sculpts sex differences in juvenile rat social play. J. W. VanRyzin, A. E. Marquardt, K. J. Argue et al. *Neuron.* 2019. V. 102. P. 435–449.e6.
5. Nelson L. H., Warden S., Lenz K. M. Sex differences in microglial phagocytosis in the neonatal hippocampus. *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 64. P. 11–22.
6. Staining of HLA-DR, Iba1 and CD68 in human microglia reveals partially overlapping expression depending on cellular morphology and pathology. D. A. E. Hendrickx, C. G. van Eden, K. G. Schuurman et al. *Neuroimmunol.* 2017. V. 309. P. 12–22.
7. Prinz M., Jung S., Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell.* 2019. V. 179. P. 292–311.

8. A novel PADRE-Kv1.3 vaccine effectively induces therapeutic antibodies and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. C. Fan, R. Long, Y. You et al. *Clin. Immunol.* 2018. V. 193. P. 98–109.
9. 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.
10. Targeting microglia and macrophages: a potential treatment strategy for multiple sclerosis. J. Wang, J. Wang, J. Wang et al. *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 286.
11. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes. A. Lampron, A. Larochele, N. Laflamme et al. *J. Exp. Med.* 2015. V. 212. P. 481–495.
12. Microglia in the developing retina couple phagocytosis with the progression of apoptosis via P2RY12 signaling. Z. I. Blume, J. M. Lambert, A. G. Lovel, D. M. Mitchell. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 2020. V. 249. P. 723–740.
13. Myelin inhibits oligodendroglial maturation and regulates oligodendrocytic transcription factor expression. Plemel J. R., S. B. Manesh, J. S. Sparling, W. Tetzlaff. *Glia.* 2013. V. 61. P. 1471–1487.
14. MerTK is a functional regulator of myelin phagocytosis by human myeloid cells. L. M. Healy, G. Peron, S. Y. Won et al. *J. Immunol.* 2016. V. 196. P. 3375–3384.
15. MerTK-mediated regulation of myelin phagocytosis by macrophages generated from patients with MS. L. M. Healy, J. H. Jang, S. Y. Won et al. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017. V. 4. P. e402.
16. Pseudoginsenoside-F11 accelerates microglial phagocytosis of myelin debris and attenuates cerebral ischemic injury through complement receptor 3. Y. Liu, C. Wu, Z. Hou et al. *Neuroscience.* 2020. V. 426. P. 33–49.
17. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination. Y. Yuan Zhang, X. Li, B. Ciric et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. P. 9082–9093.
18. *Grajchen E., Hendriks J. J. A., Bogie J. F. J.* The physiology of foamy phagocytes in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018. V. 6. P. 124.
19. *Raine C. S.* Multiple sclerosis: the resolving lesion revealed. *J. Neuroimmunol.* 2017. V. 304. P. 2–6.
20. *Remmerie A., Scott C. L.* Macrophages and lipid metabolism. *Cell Immunol.* 2018. V. 330. P. 27–42.
21. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. J. Marschallinger, T. Iram, M. Zardeneta et al. *Nat. Neurosci.* 2020. V. 23. P. 194–208.
22. Synaptic elimination in neurological disorders. P. L. Cardozo, I. B. Q. de Lima, E. M. A. Maciel et al. *Curr. Neuropharmacol.* 2019. V. 17. P. 1071–1095.
23. Neuroinflammatory TNF $\alpha$  impairs memory via astrocyte signaling. S. Habbas, M. Santello, D. Becker et al. *Cell.* 2015. V. 163. P. 1730–1741.
24. Tumor necrosis factor is elevated in progressive multiple sclerosis and causes excitotoxic neurodegeneration. S. Rossi, C. Motta, V. Studer et al. *Mult. Scler.* 2014. V. 20. P. 304–312.
25. Reconstruction of single cortical projection neurons reveals primary spine loss in multiple sclerosis. T. Jurgens, M. Jafari, M. Kreutzfeldt et al. *Brain.* 2016. V. 139. P. 39–46.
26. Altered glutamate reuptake in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis cortex: correlation with microglia infiltration, demyelination, and neuronal and synaptic damage. M. Vercellino, A. Merola, C. Piacentino et al. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. V. 66. P. 732–739.
27. Selective dentate gyrus disruption causes memory impairment at the early stage of experimental multiple sclerosis. V. Planche, A. Panatier, B. Hiba et al. *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 60. P. 240–254.
28. Rajendran L., Paolicelli R. C. Microglia-mediated synapse loss in Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2018. V. 38. P. 2911–2919.
29. *Maria V. Pinto.* Adelaide Fernandes microglial phagocytosis-rational but challenging therapeutic target in multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21 (17). P. 5960.

*Інформація про конфлікт інтересів: жодного конфлікту інтересів у авторів роботи не було.*

**О. О. Нефьодов, О. І. Кальбус, Н. П. Шастун, Л. О. Чобіток, А. О. Єфанова,  
О. П. Максименко, О. В. Широков, В. П. Степура**

#### **Місце мікроглії при розсіяному склерозі: мішені та фармакологічна стратегія**

Розсіяний склероз (РС) – найпоширеніше аутоімунне та демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що характеризується в більшості випадків початковими рецидивами, які надалі переростають у прогресуючу нейродегенерацію, глибоко порушуючи рухові та когнітивні функції пацієнтів. Незважаючи на наявність імуномодуючої терапії, ефективної для зниження



---

---

частоти рецидивів та уповільнення прогресування захворювання, всі вони не змогли відновити мієлін ЦНС, необхідний для повного одужання при РС.

*Мета дослідження* – розглянути та проаналізувати сучасні уявлення про роль мікроглії в патогенезі РС, а також мішені та фармакологічну стратегію щодо лікування цього захворювання.

Мікроглія є первинними запальними клітинами, присутніми в осередках РС, тому значно сприяє демієлінізації та поширенню пошкодження.

Таким чином, багато терапевтичних стратегій були спрямовані на мікроглію, а саме, пригнічення мікрогліального прозапального фенотипу та нейродегенеративного стану для зниження тяжкості захворювання. З іншого боку, внесок мієлінового фагоцитозу, що забезпечує нейропротекторну роль мікроглії при РС, є менш вивченим. Справді, незважаючи на наявність функціональних клітин-попередників олігодендроцитів (OPCs) у ділянках ураження бляшки РС, вони не можуть ремієлінізуватися внаслідок надмірного накопичення мієлін-токсичного дебрису, який має бути видалений мікроглією. Порушення регуляції цього процесу пов'язане з порушенням відновлення нейронів і недостатньою ремієлінізацією.

У дослідженні розглянуті дані щодо мікрогліального мієлінового фагоцитозу та його участі в розвитку та відновленні стану за РС, потенціал фагоцитарно-опосередкованих терапевтичних підходів, а також їхнє модулювання як новий і раціональний підхід до лікування патології, пов'язаної з РС.

*Ключові слова:* демієлінізуючі пошкодження, мікроглія, розсіяний склероз, фармакологічна стратегія

**O. O. Nefodov, O. I. Kalbus, N. P. Shastun, L. O. Chobitok, A. O. Yefanova,  
O. P. Maksymenko, O. V. Shirokov, V. P. Stepura**

### **The place of microglia in multiple sclerosis: targets and pharmacological strategy**

Multiple sclerosis (MS) is the most common autoimmune and demyelinating disease of the central nervous system (CNS), characterized in most cases by initial relapses, which later develop into progressive neurodegeneration, profoundly disrupting the motor and cognitive functions of patients. Despite the availability of immunomodulatory therapy, effective in reducing the frequency of relapses and slowing the progression of the disease, all of them failed to restore the CNS myelin needed for full recovery in MS. Microglia are the primary inflammatory cells presented in the foci of MS, therefore they significantly contribute to demyelination and the spread of the lesion. Thus, many microglial-based therapeutic strategies have aimed to suppress the microglial proinflammatory phenotype and neurodegenerative state to reduce disease severity. On the other hand, the contribution of myelin phagocytosis, which provides the neuroprotective role of microglia in MS, is less studied. Indeed, despite the presence of functional oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) in MS plaque lesions, they fail to remyelinate due to excessive accumulation of myelin-toxic debris that must be removed by microglia. Dysregulation of this process is associated with impaired neuron recovery and insufficient remyelination. The article examines data on microglial myelin phagocytosis and its involvement in the development and recovery of MS, the potential of phagocytic-mediated therapeutic approaches and their modulation as a new and rational approach to treat the pathology associated with MS.

*Key words:* demyelinating lesions, microglia, multiple sclerosis, pharmacological strategy

*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: 17 березня 2023 р.

Прийнята до друку: 26 квітня 2023 р.

**Контактна особа:** Нефодов 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. Тел.: +38 0 48 723 82 64. Електронна пошта: nefedov2406@gmail.com