

О. О. Нефьодов¹, О. І. Кальбус², С. О. Макаров², В. К. Родіонов³,
І. Д. Крижановський³, Н. О. Гладких³, Г. Г. Сіразетдінова³,
К. Р. Власова³, Н. О. Мархонь³

Вивчення процесів регенерації мієліну – від експерименту до клініки

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

³Європейський медичний університет

*Ключові слова: регенерація мієліну,
розсіяний склероз, терапевтичні стратегії*

Мієлін – ізолююча оболонка, що оточує аксони, завдяки якій можливе поширення стрибкоподібних імпульсів, що призводить до ефективного прискорення проведення сигналу по аксонах, а також до захисту та метаболічної підтримки нейронів.

Багато досліджень показали, що існує кореляція між вмістом мієліну та когнітивною функцією. Згідно з нещодавно розробленою концепцією «пластичності мієліну», зміни мієліну можуть модулювати функцію мозку [1] за допомогою впливу на синхронізацію сигналів.

У центральній нервовій системі (ЦНС) мієлін виробляється олігодендроцитами (OLGs). Ці клітини виробляють величезну кількість цитоплазматичної мембрани, яка потім обертається навколо аксонів. Мієлінова мембрана унікальна тим, що її суха вага на 70% складається з ліпідів, зокрема холестерину та галактоліпідів, і містить певний набір білків, включаючи протеоліпідний білок (PLP – proteolipid protein) та основний білок мієліну (MBP – myelin basic protein). Мембранні петлі ущільнюються, утворюючи сегменти мієліну. Під час ембріонального розвитку клітини – попередники олігодендроцитів

(OPCs – oligodendrocyte progenitor cells) походять з нейроепітеліальних нейральних стовбурових клітин у спинному та передньому мозку [2, 3]. OPCs проліферують і мігрують по всій паренхімі ЦНС, але мієлінізація відбувається головним чином у постнатальний період, коли OPCs диференціюються й стають мієлінізуючими OLGs. Перші OLGs, що експресують мієлінові білки, з'являються в плода вже в другому триместрі вагітності, але мієлінізація головного мозку завершується лише через кілька тижнів після народження в гризунів і через кілька років після народження в людини. Потім мієлін постійно реконструюється протягом усього життя за допомогою кількох різних процесів: додавання сегментів мієліну, подовження, ретракції та зміни товщини. Цікаво, що частина OPCs у дорослому мозку залишається на стадії незрілих попередників і може реагувати на активність нейронів проліферацією та диференціюванням, щоб адаптувати мієлінізацію до потреб активних мереж. Ця адаптивна мієлінізація необхідна для правильного навчання новим складним завданням, про що свідчать порушення рухового навчання та пам'яті про страх у здорових дорослих мишей, в яких запобігли диференціюванню OPCs [4]. Натепер вважається, що мієлін відіграє ключову роль у правильному функціонуванні мозку.

На жаль, мієлін може пошкоджуватись або деградувати, і на нього впливає старіння. OLGs виробляють велику кількість клітинної мембрани, тому швидкість метаболізму в них висока. OLGs також мають низький рівень відновленого глутатіону та високий вміст заліза, що робить їх сприйнятливими до окиснювального стресу, ексайтотоксичних ушкоджень і запалення. Нещодавно було показано, що дефіцит гліколізу в OLGs викликає активацію запалення, що зрештою призводить до демієлінізації [5]. Отже, травми, ураження та інфекції провокують загибель OLGs, призводячи до демієлінізації, що сприяє функціональним порушенням. Демієлінізація індукує дефекти аксонів, такі як зміни вузлових комплексів, блокади провідності та/або незворотні втрати аксонів, які порушують зв'язок на великі відстані, як за розсіяного склерозу (РС), аутоімунного захворювання, націленого на OLGs. Водночас ці порушення викликають моторні, сенсорні та когнітивні дисфункції [6]. *Мета дослідження* – узагальнення сучасних уявлень щодо механізмів регенерації мієліну, методів виявлення учасників ремієлінізації, починаючи від експериментальних моделей на тваринах і до стратегій лікування демієлінізуючих захворювань. Ремієлінізація є серйозною проблемою для запобігання нейродегенерації, незворотній втраті функції OLGs та аксонів. Цей взаємозв'язок має вирішальне значення для збереження цілісності аксонів і правильного проведення сигналу. Збереження одиниці «нейрон-OLGs» не тільки гарантує збереження стрибкоподібної провідності, а й забезпечує нейронам нейропротекторну трофічну підтримку. Дійсно, мієлінова оболонка відіграє важливу роль у виживанні аксонів, забезпечуючи фізичну та мета-

болічну підтримку, а дисфункції OLGs достатньо, щоб спричинити загибель нейронів. За патологічних станів оголені аксони піддаються впливу токсичного запального середовища, в якому рання ремієлінізація може обмежувати надмірну загибель нейронів, ізолюючи аксони від потенційно ворожого мікросередовища. Декілька досліджень з трансплантації мієлінутворюючих клітин переконливо підтвердили концепцію про те, що своєчасна ремієлінізація захищає аксони від дегенерації та сприяє функціональному відновленню як при РС, так і за моделювання пошкодження спинного мозку [7]. Прискорення ремієлінізації при експериментальному аутоімунному енцефаліті (ЕАЕ), моделі запальної демієлінізації, також достатньо для збереження цілісності аксонів і функції нейронів [8, 9]. Під час демієлінізації вузлики Ранв'є дезорганізуються, що призводить до зміни нервової провідності. Після ремієлінізації вузли реорганізуються, забезпечуючи функціональне відновлення в межах критичного часового вікна, що узгоджується з уявленнями про те, що відновлення вузлів корисніше, якщо воно розпочато до виникнення пошкодження аксонів. Однак ремієлінізація пошкоджених аксонів залишається можливою й сприятиме відновленню аксонів і, таким чином, виживанню нейронів [10].

Більшість нейронів не регенерують (за винятком нейрогенних ніш у зубчастій звивині та субвентрикулярній зоні), але зазвичай спостерігається спонтанна репарація мієліну. Цей процес є дуже ефективним на моделях у гризунів, в яких повна ремієлінізація відбувається протягом тижнів або місяців після експериментального пошкодження; навпаки, ремієлінізація значно різниться між

пацієнтами з РС і між окремими ураженнями в одного й того самого пацієнта. Тому дуже важливо повністю зрозуміти всі елементи, що діють у цьому регенеративному процесі, щоб полегшити ідентифікацію нових цілей і розробку терапевтичних стратегій.

Складна та мультимодальна природа РС ускладнює точну імітацію хвороби в моделях на тваринах, але ці моделі були джерелом більшої частини наших знань про клітинну біологію відновлення мієліну. Найпоширенішими є такі моделі демієлінізації [11]:

- вогнищева демієлінізація білої речовини шляхом внутрішньомозкової ін'єкції демієлінізуючих агентів, таких як лізофосфатидилхолін (LPC – lysophosphatidylcholine), агент, що розчиняє мембрану) або етидію бромід (агент, що інтеркалює ДНК), які викликають швидку демієлінізацію (протягом декількох годин у разі LPC) з наступною повною ремієлінізацією протягом 2–3 тижнів;
- масивна та поширена демієлінізація головного мозку після прийому купризону (хелатора міді) з кормом, із подальшою повною ремієлінізацією за відтворення гострої моделі (3–6 тижнів лікування) або неповною ремієлінізацією в разі хронічної моделі (12 тижнів);
- експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ), при якому запалення є переважною ознакою після імунізації. ЕАЕ можна викликати двома найефективнішими способами: активною імунізацією мієліновими пептидами або пасивною індукцією шляхом адаптивного перенесення активованих мієлін-специфічних клітин Th1 або Th17 від імунізованих донорів до реципієнтів. Ця модель виявилася

дуже корисною для вивчення патогенезу захворювання та ролі імунних клітин, але демієлінізуючі вогнища, що виникають, сильно різняться за розміром, непередбачувані та виникають на різних стадіях розвитку. Крім того, за такої моделі порушується цілісність аксонів, що ускладнює вивчення ремієлінізації. З цих причин для вивчення клітинних механізмів демієлінізації та ремієлінізації кращими вважають моделі LPC і купризону (за яких велика демієлінізація супроводжується сильною ремієлінізацією). Однак ці моделі не охоплюють складність патогенезу РС через відсутність участі адаптивної імунної системи [9, 11].

Прогрес у генетичних методах на білих мишах відкрив можливість для відстеження клонових клітин, що дозволило ідентифікувати різні типи клітин, що сприяють заміщенню OLGs і ремієлінізації.

Більшість клітин попередників OPCs, які присутні в мозку дорослих гризунів, утворюються з нейроепітелію під час ембріонального розвитку; потім вони проліферують і дисемінують по всьому головному мозку. OPCs часто характеризуються експресією NG2 та PDGFR α . Вони становлять основну популяцію клітин, що діляться в мозку здорової дорослої людини. За фізіологічних умов вони мають дуже довгий клітинний цикл із тривалою фазою G1, і лише невелика частина цих клітин диференціюється в OLGs.

У ранніх дослідженнях повідомлялося про швидке збільшення щільності OPCs після демієлінізації через швидке рекрутування пулу NG2-експресуючих клітин за рахунок скорочення їхнього клітинного циклу та стимуляції міграції на короткі відстані до місця ураження [12]. Дійсно,

за демієлінізуючих станів OPCs активуються та повертаються до більш ювенільного фенотипу; потім вони продукують цитокін IL-1 β і хемокін CCL2, які посилюють мобілізацію OPCs та репопуляцію демієлінізованих областей. Щільність OPCs поступово повертається до нормального рівня з повторною появою зрілих OLGs у вогнищі ураження. Ці спостереження дозволили припустити, що паренхіматозний пул OPCs є відповідальним за спонтанну ремієлінізацію. Це було остаточно продемонстровано відстеженням клітин у мишей лінії PDGFRaCreERT2: RosaYFP і NG2CreERT2: TaumGFP, в яких OPCs визначались після ін'єкції тамоксифену. Ці дослідження надали прямі докази утворення ремієлінізуючих OLGs із OPCs [8].

З'являється дедалі більше свідчень, що OPCs не становлять однорідну клітинну популяцію [6, 13]. Проте важко провести різницю між реальним клітинним розмаїттям і різними стадіями клонування в тій самій клітинній популяції, оскільки лише кілька досліджень показали, що фенотипічні відмінності є внутрішніми та пов'язані з функціональною специфічністю. Першим свідченням гетерогенності OPCs була різниця в кінетиці клітинного циклу між OPCs, що знаходяться в білій і сірій речовині. Клітинний цикл OPCs у мозолистому тілі (МТ) молодих дорослих білих мишей займає близько 7 днів, тоді як у корі – від 21 до 50 днів. OPCs у білій і сірій речовині також різняться за своїм потенціалом диференціювання. Близько 40 % OPCs у МТ диференціюються в OLGs порівняно з лише 11 % у корі. Експерименти показали, що ці відмінності зумовлені як внутрішніми властивостями OPCs, так і сигналами навколишнього середовища. Культивовані OPCs

сірої речовини щурів мають менш зрілий фенотип (з точки зору морфології й експресії генів), більш високі швидкості проліферації та повільніше диференціювання, ніж OPCs білої речовини. Більше того, міграція у відповідь на сигнали астроцитів слабше в OPCs білої речовини, які більш чутливі до інгібування проліферації та диференціювання за допомогою TNF α та IFN γ . У контексті демієлінізації ці характеристики можуть давати переваги порівняно з OPCs сірої речовини [14].

Про гетерогенність клітин OPCs свідчать й їхні електрофізіологічні властивості. Клітини OPCs чутливі до активності нейронів через експресію іонних каналів і рецепторів нейротрансмітерів. Однак не всі клітини OPCs збудливі, а OPCs білої та сірої речовини мають різні електрофізіологічні характеристики, часто пов'язані з їхнім потенціалом диференціювання. Нещодавні дослідження показали, що не всі OPCs однаково сприяють відновленню мієліну. Під час ембріонального розвитку клітини OPCs виникають з різних доменів нейроепітелію. У відповідь на демієлінізацію в дорослому мозку OPCs дорсального походження сильніше мобілізуються, ніж вентральні OPCs, але ці клітини більш чутливі до вікового зниження потенціалу диференціювання. Це один з рідкісних прикладів функціонального розмаїття OPCs. Підмножину OPCs, рівномірно розподілених по мозку, що характеризуються експресією рецептора GPR17, пов'язаного з G-білком, було ідентифіковано як резервний пул клітин відновлення [15]. У фізіологічних умовах GPR17 необхідний для ініціації диференціювання OPCs, але він здатен пригнічуватись, що дозволяє клітинам пройти термінальне дозрівання. Таким чином, за відсутності

уражень субпопуляція GPR17⁺ OPCs є попередницею клітин, що знаходяться в стані спокою та не диференціюються в OLGs. Рецептор GPR17 активується пуринами та лейкотрієнами, рівні яких збільшуються після ураження. У моделях РС спостерігається стійка індукція GRP17 разом зі значним збільшенням проліферації OPCs у мозолистому тілі (МТ). Однак, незважаючи на те, що ці активовані попередники продукують зрілі клітини OLGs за купризової моделі, цей процес не відбувається при ЕАЕ. Припускають, що запалення (при ЕАЕ) може призвести до гіперактивації GPR17, запобігаючи остаточному диференціюванню OPCs. Реактивність GPR17 не спостерігається в корі головного мозку мишей, які отримували купризон. Ці результати дозволяють припустити, що GPR17 може бути відповідною молекулярною мішенню для стимуляції ендогенної репарації мієліну [16].

Інша субпопуляція клітин OPCs була ідентифікована на основі рівнів експресії ITPR2, внутрішньоклітинного кальцієвого каналу. Моторне навчання сильно стимулює вироблення ITPR2⁺ OPCs, які потім диференціюються в OLGs, сприяючи ранньому навчанню за рахунок полегшення електричної передачі.

Ці відмінності, імовірно, пояснюють більш пізні протікання ремієлінізації в корі, ніж у МТ: після гострої демієлінізації, індукованої купризonom, репопуляція та диференціювання OPCs відбувається набагато швидше в МТ, ніж у корі, що призводить до більш відстроченої ремієлінізації в корі. Однак за хронічної моделі, яка передбачає лікування купризonom у поєднанні з рапаміцином для інгібування диференціювання OPCs з метою покращання відтворення характеристик хронічного РС, ремієлінізація в

корі була більш швидкою та більш вираженою, ніж у МТ, як це спостерігається в пацієнтів з хронічним РС. В обох випадках (купризова модель і хворі на РС) ці відмінності в ефективності ремієлінізації були пов'язані з різною реактивністю астроцитів у корі та МТ [17].

Успішна ремієлінізація передбачає проліферацію клітин-попередників, їхню міграцію до місця ураження та диференціювання в OLGs. Утворені OLGs потім вступають у взаємодію з відповідними аксонами, щоб сформувати ущільнені функціональні мієлінові оболонки. Збій на будь-якому з цих етапів може призвести до збою ремієлінізації.

Тепер розглянемо умови пригнічення спонтанної репарації мієліну. Подібно до посттравматичної регенерації та більшості подій пластичності, потенціал ремієлінізації знижується з віком. Ремієлінізація все ще спостерігається в старих гризунів, але набагато повільніше, ніж у молодших тварин. Цікаво, що в пацієнтів з РС перехід від рецидивуючого-ремітуючого до прогресуючого РС відбувається приблизно в тому самому віці, незалежно від віку початку захворювання, що дозволяє припустити, що порушення ремієлінізації та прогресування захворювання тісно пов'язані зі старінням. Старіння впливає на рекрутування та диференціювання клітин OPCs клітинно-автономним або неклітинно-автономним чином за допомогою зміни інших типів клітин [18, 19]. OPCs від старих мишей, трансплантованих у неонатальний мозок, відновлюють швидкість проліферації та диференціювання OPCs новонароджених, що дозволяє припустити вирішальну роль сигналів від оточення у віковому зменшенні утворення мієліну. Можуть бути задіяні механічні властивості

мікрооточення: нещодавнє дослідження показало, що щільність тканини збільшується з віком, порушуючи проліферацію та диференціювання OPCs через механочутливий іонний канал Piezzo-1. Профіль експресії факторів росту, що беруть участь у рекрутуванні (PDGFra, FGF2) і диференціюванні OPCs (IGF1, TGFβ1) після демієлінізації, змінюється в старих мишей, в яких активація цих факторів слабша та відстрочена. Відповідно до клітинно-автономних ефектів епігенетичний контроль диференціювання OPCs у мієлінізуючі OLGs з віком порушується, а клітини OPCs старих мишей не реагують на фактори росту та сигнали диференціювання. Крім того, порівняння OPCs, отриманих від молодих і старих мишей, проведене на основі секвенування РНК поодиноких клітин, виявило мітохондріальну дисфункцію та більш високу активність інфламасоми та шляхів, які пов'язані з передачею сигналів поживних речовин у старих OPCs. Ці результати були нещодавно підтверджені протеомним аналізом, який показав, що рівні білків пов'язані з окиснювальним фосфорилуванням і запальними реакціями, збільшуються з віком, тоді як рівні білків, що пов'язані з біосинтезом холестерину та клітинним циклом, знижуються [20].

Нарешті, старіння також впливає на клітини мікроглії та макрофаги, які відіграють вирішальну роль у ремієлінізації, видаляючи залишки мієліну, що інгібує ремієлінізацію. Старіючі клітини мікроглії стають дистрофічними, відростки – менш рухливими. Ці клітини стають імуногеннішими, продукують запальні цитокіни й активні форми кисню та тому мають шкідливий фенотип. У контексті демієлінізації клітини мікроглії, що зістарилися, не можуть

ефективно поглинати залишки мієліну шляхом фагоцитозу [6].

Пошкодження ЦНС запускає каскад клітинних і молекулярних подій, що ведуть до запалення. При РС руйнування гематоенцефалічного бар'єра дозволяє автореактивним Т-лімфоцитам і макрофагам проникати в мозок, підвищуючи локальні рівні прозапальних цитокінів. Гліальні клітини також роблять активний внесок у зміни навколишнього середовища. Запалення саме по собі може викликати демієлінізацію як при РС, за якого інфільтрація лептоменінгеальних імунних клітин і компартменталізоване запалення в субарахноїдальному просторі тісно пов'язані з розвитком уражень кори. Медіатори запалення можуть негативно або позитивно впливати на ремієлінізацію, опосередковану клітинами-попередниками. Гостре запалення необхідне для правильної ремієлінізації демієлінованих уражень [21]. За умов купризонавої моделі дефіцит TNFα або MHC-2 веде до низьких рівнів проліферації OPCs та до порушення ремієлінізації. Відстрочена, але пролонгована експресія цитокінів, таких як IL1β, IL6 та TNFα, пов'язана зі затримкою ремієлінізації в старих щурів. Загалом ці дані свідчать про те, що раннє гостре запалення необхідне для правильного рекрутування OPCs в осередок ураження, а хронічне запалення може перешкоджати ремієлінізації.

Запалення може інгібувати ремієлінізацію декількома способами:

- нейральні попередники, що сприяють ремієлінізації, можуть бути безпосередньо атаковані запальними сигналами або імунними клітинами. Активовані Т-лімфоцити індукують прогресуючий колапс процесу та апоптоз нейральних попередників та OPCs за допомогою секреції семафорину [22];

- запалення впливає на цілісність аксонів, що в свою чергу змінює зв'язок аксонів з OPCs під час ремієлінізації;
- екстенсивне remodelювання позаклітинного матриксу (ЕСМ – extracellular matrix), що пов'язане зі стійким запаленням, робить мікрооточення несприятливим для ремієлінізації, в основному за рахунок запобігання диференціюванню OLGs.

Ці інгібуючі сигнали, що секретуються в ЕСМ, генеруються, головним чином, клітинами мікроглії та астроцитами, які активуються в разі пошкодження. Вони виконують кілька складних функцій за патологічних станів.

Транскриптомний аналіз астроцитів, які активовані різними типами ушкоджень, показав, що можна виділити два типи реактивних астроцитів: астроцити А1, що шкідливо впливають на виживання та регенерацію клітин, й астроцити А2, що мають захисну дію. Реактивність астроцитів при демієлінізації вище в білій речовині, ніж у сірій, імовірно, через диференційовану індукцію різних факторів. Реактивність астроцитів регулюється прозапальними цитокінами та залишками мієліну. Уламки мієліну більш поширені в білій речовині, що сприяє більш високому рівню активації астроцитів. Крім того, мікрогліальна реактивність виникає пізніше й слабше в сірій речовині, що призводить до нижчих рівнів продукції цитокінів. Стан активації астроцитів визначає їхній позитивний або гальмуючий вплив на ремієлінізацію [13]. Астрогліоз є однією з ознак РС. Було показано, що реактивні астроцити збільшують залучення клітин OPCs до ураження за рахунок секреції хемокінів, таких як CXCL1, 8 і 10. Вони також сприяють

рекрутуванню клітин мікроглії за допомогою CXCL10, тим самим регулюючи кліренс мієлінового дебрису. Отже, астроцити сприяють процесу відновлення. І навпаки, вони також сприяють рекрутуванню периферичних імунних клітин, тим самим посилюючи демієлінізацію [23]. Астроцити також можуть регулювати мієліноспецифічну автореактивну відповідь ефекторних Т-клітин за допомогою секреції інтерлейкіну. За умов ЕАЕ астроцити виявляють порушення експресії переносника глутамату, що призводить до дефіциту поглинання глутамату та ексайтотоксичності. Нарешті, астроцити роблять основний внесок у шкідливі модифікації ЕСМ за рахунок продукції ними гіалуронану, хондроїтинсульфат протеоглікану, фібронектину та BMP (the bone morphogenic protein), які інгібують дозрівання та ремієлінізацію OPCs. Фібронектин накопичується в демієлінованих локусах і запобігає диференціюванню OPCs за моделі ЕАЕ, але не в разі демієлінізації, що викликана токсинами. Це дозволяє припустити, що агрегація фібронектину опосередкована запаленням. У пацієнтів з РС агрегати фібронектину виявляються в хронічних ураженнях, але не в ремієлінованих. Таким чином, фібронектин може сприяти порушенню ремієлінізації. Крім того, ці зміни у складі BMP збільшують щільність тканини, що, як було показано, прискричує проліферацію та диференціювання OPCs. Щільність тканин вища при хронічних ураженнях, ніж за активно ремієлінізуючих у пацієнтів з РС; аналогічним чином щільність тканини трохи знижується за моделі демієлінізації, викликаній одноразовим введенням купризону, але збільшується в моделі хронічного ушкодження за його тривалого введення [24, 25].

Висновки та перспективи

Останніми роками відкриття кількох сполук, які ефективно сприяють ремієлінізації та забезпечують нейропротекцію за моделей на тваринах, дає надію на розробку нових методів лікування пацієнтів із РС, особливо для запобігання чи лікування прогресуючої форми захворювання, для якої існує дуже мало варіантів. Однак, перш ніж ця мета буде досягнута, необхідно буде подолати безліч перешкод. Слід пам'ятати, що жодна

модель на тваринах повністю не відтворює всі ознаки РС у людини. Розумно припустити, що найбільший ефект матиме комбінація імуномодуючих препаратів зі сполуками, які послаблюють інгібуючі ремієлінізацію сигнали, разом з використанням інших видів лікування, що стимулюють диференціювання OLGs. Однак розробка таких комбінованих методів лікування є складною, і натепер їх важко протестувати в клінічних випробуваннях.

1. Purger D., Gibson E. M., Monje M. Myelin plasticity in the central nervous system. *Neuropharmacology*. 2016. V. 110. P. 563–573.
2. Rowitch D. H., Kriegstein A. R. Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*. 2010. V. 468. P. 214–222.
3. Modern mechanisms and strategies of pharmacotherapy of remyelination in multiple sclerosis. O. O. Nefodov, O. I. Kalbus, V. B. Larionov. *Ukr. Med. Chasopys*. 2022. V. 3 (149). P. 1–4.
4. Preservation of a remote fear memory requires new myelin formation. S. Pan, S. R. Mayoral, H. S. Choi et al. *Nat. Neurosci*. 2020. V. 23. P. 487–499.
5. Oligodendroglial glycolytic stress triggers inflammasome activation and neuropathology in Alzheimer's disease. X. Zhang, R. Wang, D. Hu et al. *Sci. Adv*. 2020. V. 6. P. abb8680.
6. The microglial niche in multiple sclerosis: targets and pharmacological strategy. O. O. Nefodov, O. I. Kalbus, N. P. Shastun et al. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya*. 2023. V. 17(2). P. 99–107.
7. Human spinal oligodendrogenic neural progenitor cells promote functional recovery after spinal cord injury by axonal remyelination and tissue sparing. N. Nagoshi, M. Khazaei, J. Ahlfors et al. *Stem Cells Transl. Med*. 2018. V. 7. P. 806–818.
8. Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery. F. Mei, K. Lehmann-Horn, Y.-A. A. Shen et al. *Elife*. 2016. V. 5. P. 18246.013.
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. Acutely damaged axons are remyelinated in multiple sclerosis and experimental models of demyelination. V. Schultz, F. van der Meer, C. Wrzos et al. *Glia*. 2017. V. 65. P. 1350–1360.
11. Animal models of multiple sclerosis: from rodents to zebrafish. D. J. Burrows, A. McGown, S. A. Jain et al. *Mult. Scler*. 2019. V. 25. P. 306–324.
12. Simon C., Götz M., Dimou L. Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury. *Glia*. 2011. V. 59. P. 869–881.
13. Werkman I. L., Lentferink D. H., Baron W. Macroglial diversity: white and grey areas and relevance to remyelination. *Cell. Mol. Life Sci*. 2020. V. 78. P. 143–171.
14. Grey matter OPCs are less mature and less sensitive to IFN γ than white matter OPCs: consequences for remyelination. D. H. Lentferink, J. M. Jongsma, I. Werkman, W. Baron. *Sci. Rep*. 2018. V. 8. P. 2113.
15. GPR17 expressing NG2-Glia: oligodendrocyte progenitors serving as a reserve pool after injury. F. Viganò, S. Schneider, M. Cimino et al. *Glia*. 2016. V. 64. P. 287–299.
16. G-protein-coupled receptor Gpr17 expression in two multiple sclerosis remyelination models. S. Nyamoya, P. Leopold, B. Becker et al. *Mol. Neurobiol*. 2019. V. 56. P. 1109–1123.
17. Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis. A. Chang, S. M. Staugaitis, R. Dutta et al. *Ann. Neurol*. 2012. V. 72. P. 918–926.
18. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. M. Tutuncu, J. Tang, N. A. Zeid et al. *Mult. Scler*. 2013. V. 19. P. 188–198.
19. Neuroprotection in multiple sclerosis: modern challenges. O. O. Nefodov, O. I. Hrytsuk, O. I. Kalbus et al. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya*. 2023. V. 17 (1). P. 3–11.
20. Changes in the oligodendrocyte progenitor cell proteome with ageing. A. G. de la Fuente, R. M. L. Queiroz, T. Ghosh et al. *Mol. Cell. Proteomics*. 2020. V. 19. P. 1281–1302.
21. CNS remyelination and the innate immune system. C. E. McMurran, C. A. Jones, D. C. Fitzgerald, R. J. M. Franklin. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2016. V. 4. P. 38.

22. Semaphorin CD100 from activated T lymphocytes induces process extension collapse in oligodendrocytes and death of immature neural cells. P. Giraudon, P. Vincent, C. Vauillat et al. *J. Immunol.* 2004. V. 172. P. 1246–1255.
23. Astrocytes play a key role in EAE pathophysiology by orchestrating in the CNS the inflammatory response of resident and peripheral immune cells and by suppressing remyelination. R. Brambilla, P. D. Morton, J. J. Ashbaugh et al. *Glia.* 2014. V. 62. P. 452–467.
24. Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells. M. Segel, B. Neumann, M. F. E. Hill et al. *Nature.* 2019. V. 573. P. 130–134.
25. Urbanski M. M., Brendel M. B., Melendez-Vasquez C. V. Acute and chronic demyelinated CNS lesions exhibit opposite elastic properties. *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 999.

Жодного конфлікту інтересів у авторів роботи не було.

О. О. Нефьодов, О. І. Кальбус, С. О. Макаров, В. К. Родіонов, І. Д. Крижановський, Н. О. Гладких, Г. Г. Сіразетдінова, К. Р. Власова, Н. О. Мархонь
Вивчення процесів регенерації мієліну – від експерименту до клініки

Відомо, що відновлення мозку не відбувається, але регенерація мієліну вочевидь свідчить про інше. Багатьма дослідженнями показано, що існує кореляція між вмістом мієліну та когнітивною функцією. Згідно з нещодавно розробленою концепцією «пластичності мієліну», зміни мієліну можуть модулювати функцію мозку за допомогою впливу на синхронізацію сигналів. Ремієлінізація є серйозною проблемою для запобігання нейродегенерації, незворотній втрати функції олігодендроцитів та аксонів. Цей взаємозв'язок має вирішальне значення для збереження цілісності аксонів і правильного проведення сигналу, особливо в хворих на демієлінізуючі захворювання.

Мета дослідження – узагальнення сучасних уявлень щодо механізмів регенерації мієліну, методів виявлення учасників ремієлінізації, починаючи від експериментальних моделей на тваринах і до стратегій лікування демієлінізуючих захворювань.

Більшість нейронів не регенерують, але завдячій спостерігається спонтанна репарація мієліну. Цей процес є дуже ефективним на моделях у гризунів з повною ремієлінізацією протягом тижнів або місяців після експериментального пошкодження на відміну від процесів у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС). Спонтанна ремієлінізація може виникнути після травми або за РС. Однак ефективність ремієлінізації значно різниться між пацієнтами з РС і між ураженнями в кожного пацієнта індивідуально. Відновлення мієліну необхідне для оптимального функціонального відновлення, тому для розробки нових терапевтичних стратегій потрібно глибоке розуміння клітинних механізмів, що беруть участь у цьому процесі. У статті описані моделі на тваринах і сучасні методи відстеження нервових клітин, а також візуалізації, які допомогли визначити типи клітин, що беруть участь у регенерації мієліну. Складна та мультимодальна природа РС ускладнює точну імітацію хвороби на моделях у тварин, але ці моделі були джерелом більшої частини наших знань про клітинну біологію відновлення мієліну. Найбільше використовуються такі моделі демієлінізації, як вогнищева демієлінізація білої речовини шляхом внутрішньомозкової ін'єкції демієлінізуючих агентів (лізофосфатидилхоліну або етидію броміду), масивна та поширена демієлінізація головного мозку за прийому купризону (хелатора міді), експериментальний алергічний енцефаломієліт. Крім клітин-попередників олігодендроцитів як основного джерела ремієлінізації потенційними учасниками ремієлінізації в ЦНС можуть бути інші клітинні популяції, зокрема нейральні попередники, шванновські клітини. Звернено увагу на умови, що обмежують ендогенне відновлення, такі як старіння, хронічне запалення та синтез білків позаклітинного матриксу, а також роль астроцитів у цих процесах.

Ключові слова: регенерація мієліну, розсіяний склероз, терапевтичні стратегії

О. О. Nefodov, O. I. Kalbus, S. O. Makarov, V. K. Rodionov, I. D. Kryzhanovskiy, N. O. Hladkykh, H. G. Sirazetdinova, K. R. Vlasova, N. O. Markhon
Study of myelin regeneration processes – from experiment to clinic

It is known that brain recovery does not occur, but the regeneration of myelin clearly indicates otherwise. Many studies have shown that there is a correlation between myelin content and cognitive function. According to the recently developed concept of «myelin plasticity», changes in myelin can modulate brain function by affecting the synchronization of signals. Remyelination is a major challenge to prevent neurodegeneration, the irreversible loss of function of oligodendrocytes and axons. This relationship is critical for maintaining axonal integrity and proper signal conduction, especially for patients with multiple sclerosis (MS). The process of myelin repair is very efficient in rodent models in which complete remyelination occurs within weeks or months after experimental damage; in contrast with MS patients. Spontaneous remyelination can occur after trauma or MS. However, the effectiveness of remyelination varies significantly between MS patients and between individual lesions in each patient. Myelin regeneration is essential for optimal functional recovery, so the development of new therapeutic strategies requires a deep understanding of the cellular mechanisms involved in this process. The article describes animal models and modern nerve cell tracking and imaging techniques that have helped identify the types of cells involved

in myelin regeneration. The complex and multimodal nature of multiple sclerosis makes it difficult to accurately mimic the disease in animal models, but these models have been the source of much of our knowledge about the cellular biology of myelin repair. The most widely used models of demyelination are focal demyelination of white matter by intracerebral injection of demyelinating agents (such as lysophosphatidylcholine or ethidium bromide), massive and widespread demyelination of the brain when taking cuprizone (a copper chelator), experimental allergic encephalomyelitis. In addition to oligodendrocyte progenitor cells identified as the main source of remyelination, other cell populations, including neural progenitors, Schwann cells, have emerged as potential contributors to CNS remyelination. Attention is paid to the conditions that limit endogenous repair, such as aging, chronic inflammation, and the synthesis of extracellular matrix proteins, as well as the role of astrocytes in these processes.

Key words: myelin regeneration, multiple sclerosis, therapeutic strategies

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

Надійшла: 19 травня 2023 р.

Прийнята до друку: 27 червня 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. Тел.: + 38 0 48 723 82 64.
Електронна пошта: nefedov2406@gmail.com