



М. І. ЛІСЯНИЙ

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

## Подвійна роль мікроглії в патогенезі розсіяного склерозу

Наведено сучасні дані літератури щодо імунзахисної, нейроцитотоксичної та нейропротекторної функції мікрогліальних клітин ЦНС. Проаналізовано гетерогенність цих клітин. Показано їх фізіологічну роль у здоровому організмі (захист від інфекційних збудників, контроль за діяльністю нейронів, фагоцитозом пошкоджених клітин мозку та агрегованих білків). Обговорено дані про нейротоксичну та демієлінізувальну дію активованих мікрогліальних клітин самостійно чи в кооперації з імунними клітинами при дегенеративних та аутоімунних захворюваннях ЦНС, зокрема при розсіяному склерозі. Наведено дані літератури про протизапальну та ремієлінізувальну дію мікроглії та гуморальних чинників, які сприяють її нейропротекторній функції. Зроблено висновок, що мікроглії притаманні, окрім імунзахисних, нейропротекторні та нейротоксичні функції, які виявляються при аутоімунній та дегенеративній патології ЦНС.

**Ключові слова:** мікрогліальні клітини, нервова система, розсіяний склероз, цитокіни, демієлінізація, ремієлінізація.

### Мікроглія та її фенотипи

Мікрогліальні клітини центральної нервової системи (ЦНС) належать до вродженої резидентної імунної системи мозку, відповідають за фізіологічне функціонування нейронів, місцеву імунну відповідь на травму або інфекцію та відіграють важливу роль як у здоровому, так і в патологічно зміненому головному та спинному мозку. На частку мікроглії припадає до 10 % від загальної чисельності гліальних клітин у головному мозку [63]. Мікроглія — це унікальний тип клітин ЦНС, який володіє широкою функціональною активністю. Це своєрідний гібрид між білими клітинами крові, котрі виконують імунні функції, та гліальними клітинами, роль яких полягає в захисті та підтримці нейронів у ЦНС. Імунологічна компетентність мікроглії відрізняється від такої периферичних лейкоцитів тим, що мікрогліальні імунні функції контролюються гальмівними чинниками нейронів [1, 56].

Ріо-Хортега відкрив та описав мікроглію як унікальний тип клітин у ЦНС з подовженими розгалу-

женими відростками від обох полюсів клітини. За умов гомеостазу ЦНС мікроглія контролює мікрооточення і виявляє відхилення в роботі нейронів та інших нервових клітин, ознаки травматичного або інфекційного пошкодження паренхіми мозку. Цей фенотип мікроглії називається «відпочиваючим», неактивним, має розгалужені рухливі відростки, хоча саме тіло клітини перебуває у фіксованому стані. Наявність такої структури дає змогу мікроглії постійно і швидко реорганізовувати відростки для ефективного сканування мікросередовища, тоді як тіло клітини залишається нерухомим, щоб не порушувати локальні нейронні ланцюги [12, 41]. Через постійне активне «спостереження» термін «мікроглія, яка відпочиває» не відповідає її функції у здоровому організмі [20]. У здоровому дорослому мозку мікроглія здійснює модульований контроль за активністю нейронів, видаленням клітинного «сміття» і спостереження за функціонуванням синапсів [17, 26, 62]. Роль мікроглії як «спостерігача» та її реакції на патологічні ситуації є найхарактернішою її функцією. Після активації мікроглія зазнає значних морфологічних змін, зменшуються і зникають відростки, а самі клітини

набувають амебоподібної форми [20, 28]. Також відбуваються радикальні зміни в активації генів і синтезі регуляторних молекул та рецепторів. Ці зміни надзвичайно гетерогенні, оскільки активована мікроглія може набувати різних фенотипових ознак.

Фенотипи спочатку класифікували подібно до макрофагів на M1 (класично активовані, прозапальні) і M2 (альтернативно активовані, протизапальні) [18]. M1-мікроглія синтезує прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), активні форми кисню або азоту (АФК/АФА) [11, 15]. Цей фенотип спостерігають при активації інтерфероном- $\gamma$  або мікробними антигенами, наприклад, ліпополісахаридом (ЛПС) [33]. Прозапальні медіатори, які секретуються M1-мікроглією, потрібні для боротьби з інфекцією або ростом пухлини, але вони можуть бути причиною вторинного ушкодження нейронів. M2-мікрогліальні клітини спочатку були описані як активовані ІЛ-4, які спричиняли різні протизапальні реакції [33]. Ці клітини виявилися гетерогенними і були розподілені на M2a, M2b і M2c-типи [33]. Клітини M2a, які індукують ІЛ-4 і ІЛ-13, спричиняють пригнічення синтезу прозапальних медіаторів, а також посилюють експресію на мікроглії рецепторів-сміттярів, стимулюють синтез факторів, які забезпечують сигнали для відновлення нейронів, таких як інсуліноподібний фактор росту-1 і аргіназа-1 (АРГ-1), які вважають типовим маркером M2-клітин. Активація M2b мікроглії відбувається через толл-подібний рецептор TLR-4 за допомогою стимуляції деякими агентами, такими як ЛПС або ІЛ-1 $\beta$ . M2b-клітини стимулюються ІЛ-10 і трансформічним фактором росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) та продукують високу кількість ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ , а також ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6, які є прозапальними цитокінами [33]. Останнім часом з'ясувалося, що розподіл на M1- та M2-клітини є спрощеним [43, 46].

Мікроглія чутлива до дії широкого спектра стимулів, зокрема до автоімунного пошкодження, інфекції, ішемії, токсичних впливів і травм [26, 32, 56, 61]. Вона розпізнає велику кількість молекулярних структур, таких як гліколіпіди, ліпопротеїни, нуклеотиди, пептиди [33, 44, 61], аномально синтезовані, модифіковані або агреговані білки (наприклад, А $\beta$ ). Запальні цитокіни і пошкоджені нейрони — найсильніші індуктори активації мікроглії [19, 32, 39, 47]. Залежно від стимулів мікроглія піддається різним активаційним фенотиповим змінам [18, 33, 35]: а) класичній активації M1-клітин, яка може асоціюватися з цитотоксичністю, б) альтернативній фагоцитарній/нейропротекторній активації M2-клітин [18, 33], в) регуляторній активації [1, 37].

Таким чином, активована мікроглія може мати різні фенотипові ознаки, які характеризуються експресією нових рецепторів та синтезом токсичних молекул і цитокінів.

## Мікроглія та нейродегенерація

Мікроглія активується майже при всіх захворюваннях ЦНС [20, 27, 40], синтезуючи та виділяючи широкий спектр запальних медіаторів (ейкозаноїди, цитокіни [28, 39, 58], хемокіни, АФК, оксид азоту (NO), невеликі метаболіти, протеази (наприклад,  $\alpha$ -антихімотрипсин і  $\alpha$ -антитрипсин), запальні маркери (наприклад, амілоїд P та C-реактивний білок [31, 32, 39, 58]). Ці запальні медіатори регулюють вроджений імунний захист і значною мірою впливають на властивості олігодендроцитів, нейронів, змінюють синаптичну передачу [14, 53]. Крім того, мікроглія може індукувати ушкодження нейронів, особливо за умов сильної або тривалої стимуляції [31, 61]. Фактично, цитотоксична активація мікроглії супроводжується загибеллю і зменшенням кількості нейронів, зниженням когнітивних та поведінкових функцій мозку [7, 25, 26]. Критичні медіатори оксидативного стресу, нейрозапалення і нейродегенеративні зміни модифікуються окисно-відновним балансом в організмі та мікроглією [25, 38].

Оксидативний стрес, який виникає у разі зміни співвідношення між виробництвом і детоксифікацією АФК, додатково збільшує синтез запальних цитокінів, утворюючи зачароване коло [50], і впливає на підтримку клітинного гомеостазу та виживання клітин [51]. Фізіологічний рівень АФК при нормальному функціонуванні мікроглії потрібен для таких процесів, як нейрональна сигналізація, пам'ять і центральний гомеостаз [23], тоді як перевиробництво АФК спричиняє оксидативний стрес, що призводить до дисфункції нейронів і нейротоксичності. Активація фагоцитарної NADPH-оксидази (NOX2) у мікроглії, яка синтезує АФК, відіграє провідну роль у нейрозапальній та фагоцитарній дії, але також здатна спричинити загибель нейронів при деяких патологічних станах [23, 45].

Активована мікроглія може призвести до нейродегенерації та нейропротекції при багатьох захворюваннях ЦНС, особливо при розсіяному склерозі (РС). Основні механізми демієлінізації і дегенерації при цьому захворюванні залишаються недостатньо вивченими. Незалежно від форми РС, активація мікроглії є характерною ознакою хвороби. Хоча ранні патологічні клітинні події при РС неможливо розпізнати, показано, що вузлики мікроглії виявляються в нормальній непошкодженій білій речовині мозку, що може бути однією з ранніх подій у розвитку РС [13, 60]. Виявлено, що при цих «превентивних» ураженнях білої речовини експресується NADPH-оксидаза, а мікроглія в цих кластерах, імовірно, бере участь у виробництві токсичних АФК, які можуть спричинити ушкодження аксонів та нейронів [60]. За даними автопсій, на пізніх стадіях РС виявлено зв'язок між загальним запаленням, наявністю мікроглії/макрофагів і пошкодженням аксонів, особливо на прогресивній стадії хвороби, що вказує на те, що одне не працює без іншого [16].

Мікрогліальні клітини ушкоджують аксони при експериментальному автоімунному енцефаломієліті (ЕАЕ), який спричиняється розвитком автоімунної системної реакції до антигенів мозку. Показано, що інгібування активації мікроглії послаблює тяжкість ЕАЕ. Так, міноциклін і тетрациклін, пригнічуючи активацію мікроглії, різко гальмують розвиток і тяжкість ЕАЕ, спричиненого введенням щуром мієлінового глікопротеїну [44]. Аналогічні результати отримали інші автори [22]. Зокрема було показано, що при гальмуванні активності мікроглії затримувалася початок ЕАЕ та знижувалася активність захворювання. Крім зменшення запалення в ЦНС, спричиненого зниженням активності нейроглії, перебіг ЕАЕ супроводжувався значно меншим аксональним пошкодженням [22]. Припускають, що мікроглія, активована факторами, які вивільняються з нейронів, котрі дегенерують, виділяє нейротоксичні молекули, які сприяють подальшій нейродегенерації, утворюючи зворотний зв'язок, а також залучає в патологічний процес моноцити крові [7, 43].

Надходження моноцитів/макрофагів із крові в ЦНС — ще одна характерна ознака РС. Разом з мікроглією моноцити/макрофаги спричиняють демієлінізацію та руйнування аксонів. Зазвичай моноцити не надходять у ЦНС, але в патологічних умовах вони здатні подолати гематоенцефалічний бар'єр і мігрувати в зони пошкодження мозкової тканини [48]. Надходження моноцитів з крові в ділянку ушкодження мозку залежить від хемокінового рецептора 2 типу (CCR-2). На моделі автоімунної демієлінізації (ЕАЕ) виявлено, що інфільтрація ЦНС моноцитами корелює з прогресуванням захворювання до стадії паралічу. Коли мишам з ЕАЕ трансплантували моноцити периферичної крові або кісткового мозку тварин з дефіцитом CCR-2, то у них розвивався слабо виражений ЕАЕ з незначним функціональним дефіцитом [2]. Мікроглія експресує ліганд для CCR-2, моноцитарний хемоатрактантний пептид-1 (MCP-1/CCL-2). Експресія цього хемокіну була збільшена в мозку тварин з різними моделями демієлінізації, а також у мозку людини з РС [5, 54].

Виявлено, що синтезований мікроглією і астроцитами CCL-2 відповідає за напрямок міграції лейкоцитів у ділянку ушкодження аксонів. У мишей з дефіцитом CCR-2 хірургічне пошкодження аксонів не призводило до накопичення макрофагів і Т-клітин у місці травми [19, 62]. CCL-2 також може активувати мікроглію незалежно від рівня про- або протизапальних цитокінів [52]. Це може мати несприятливі наслідки при РС/ЕАЕ, оскільки залучення лейкоцитів і макрофагів у вогнище ушкодження, а також подальша активація мікроглії можуть спричинити ушкодження як аксонів, так і нейронів. Рівень синтезу мікроглією CCL-2 корелював з вираженістю рецидивів ЕАЕ, а CCL-2-блокувальні антитіла гальмували розвиток ЕАЕ [4]. Є дані про те, що

нейротоксична дія мікроглії може відбуватися без участі клітин крові. Так, на моделі індукованої токсінами демієлінізації у мишей показано, що периферичні моноцити крові, позбавлені CCR-2, нездатні проникати в ЦНС, але це не впливало на процеси демієлінізації або ремієлінізації [47, 48].

Отже, активовані мікрогліальні клітини здатні брати активну участь самостійно або разом з моноцитами та іншими імунними клітинами крові в процесах демієлінізації як у хворих з РС, так і у тварин з ЕАЕ. Залучення до цього процесу імунних клітин крові можна трактувати по-різному: це чинники, що обтяжують перебіг РС і призводять до розвитку загострення або первинно прогресивного перебігу захворювання, так само, як і чинники, котрі спричиняють нейропротекцію та ремієлінізацію, можливо за рахунок трансформації моноцитів у M2-фенотип, який володіє регенеративним потенціалом.

При РС можна виділити як мінімум три варіанти демієлінізації: 1) спричинену лише активованими клітинами мікроглії, 2) спричинену спільно мікроглією, імунними клітинами крові та автоантитілами, 3) спричинену первинно системними автоімунними реакціями з наступною активацією мікроглії. Це свідчить про різноманіття виявів місцевих і системних імунних реакцій при РС, чим можна пояснити клінічні форми перебігу РС [13, 21, 48, 59]. Детальніше дослідження цих процесів з визначенням молекулярно-клітинних механізмів демієлінізації дасть змогу розробити нові препарати і методи лікування РС та прогнозування його наслідків.

### Мікроглія і нейропротекція

Мікроглія як центральний учасник запалення в ЦНС впливає не лише на нейродегенеративний процес. За деяких обставин запальні функції мікроглії корисні для захисту від інфекції і можуть сприяти нейропротекції. Нейрозахисний потенціал мікроглії розглядають як «двосічний меч» у різних сценаріях [57]. Крім того, клітини мікроглії можуть набувати нейропротективного M2-фенотипу, який виділяє протизапальні цитокіни та фактори росту. Іноді прозапальні фактори, котрі секретуються мікроглією, сприяють регенерації і виживанню нейронів. Показано, що вивільнення ФНП- $\alpha$  з мікроглії культури клітин гіпокампа необхідне для захисту нейронів від ексайтотоксичності, тоді як відсутність мікроглії і наявність антитіл, котрі нейтралізують ФНП- $\alpha$ , значно збільшували загибель нейронів [35]. ФНП- $\alpha$  виконує репаративну функцію в умовах демієлінізації при РС. Показано, що у мишей, які не мали ФНП- $\alpha$ , після демієлінізації, спричиненої купризеном, котрий токсичний для олігодендроцитів, спостерігалася відтермінована ремієлінізація на відміну від мишей дикого типу [3]. Порушення в процесі ремієлінізації було зумовлене зменшенням проліферації клітин-попередників олігодендроцитів і кількості зрілих олігодендроцитів, здатних до мієлінізації [3]. Аналогічні результа-

ти отримано в дослідженні з ІЛ-1 $\beta$ -дефіцитними мишами. Показано, що коли ІЛ-1 $\beta$ -/-мишам давали купризон, ремієлінізація різко знижувалася порівняно з мишами дикого типу [34]. Це зменшення ремієлінізації було пов'язане з нездатністю до диференціації попередників олігодендроцитів у мієлінсинтезувальні зрілі олігодендроцити.

Як обговорювалося раніше, мікроглія здатна виділяти протизапальні цитокіни, такі як ФНП- $\beta$  і ІЛ-10, які пригнічують прозапальні реакції. ІЛ-10 і ТФР- $\beta$  чинять інгібувальну дію на синтез АФК/АФА, які можуть спричинити пошкодження нейронів [36]. На моделі ЕАЕ показано, що у мишей з дефіцитом ІЛ-10 розвивається тяжче захворювання порівняно з тваринами з нормальним синтезом цього цитокіну, що свідчить про важливу роль ІЛ-10 в обмеженні запалення у ЦНС [6]. Крім того, ІЛ-10 може забезпечити нейротрофічну підтримку пошкодженим нейронам. Він спричиняє синтез астроцитами нейротрофічних факторів [10, 36]. ТФР- $\beta_1$  також виявляє нейропротекторні механізми при ЕАЕ і РС. Він сприяє виживанню нейронів при індукованій каїновою кислотою ексайтотоксичності. Зареєстровано збільшення кількості ТФР- $\beta_1$  у мозку, індуковане введенням ЛПС перед ін'єкцією каїнової кислоти [9]. Цей захисний ефект попереднього введення ЛПС може бути скасований при блокуванні ТФР- $\beta_1$  специфічними антитілами [9]. Нейропротекторні функції прозапальних і протизапальних факторів, котрі виділяються з мікроглії, свідчать про складність мікрогліальних активацій, наявність різних фенотипів мікроглії, які можуть стимулюватися багатьма сигналами. Мікроглія також може продукувати різні нейротрофічні чинники, такі як нейротрофічний фактор моз-

ку (BDNF), нейротрофічний фактор лінії гліальних клітин (GDNF) і фактор росту нервів (NGF) які розглядають як нейропротективні [10, 35].

### Висновки

Чинники, які синтезуються активованими мікрогліальними клітинами, можуть сприяти нейродегенерації або нейропротекції при різній патології ЦНС, зокрема при РС, що вказує на подвійну роль мікроглії. Зазвичай прозапальні цитокіни і реактивні форми кисню/азоту спричиняють демієлінізацію і пошкодження нейронів, а хемокіновий ліганд 2 (CCL-2) залучає у вогнище ушкодження імунні клітини, які можуть зумовити подальшу демієлінізацію та пошкодження нейронів. Крім того, посилення експресії МНС II-антигенів на мікроглії сприяє ефективному представленню аутоантигенів дендритним клітинам і може призвести до активації специфічних Т-клітин. З іншого боку, нейропротекторні чинники, які синтезуються мікроглією, гальмують прозапальні реакції, стимулюють ремієлінізацію та активують її фагоцитарну активність, що дає змогу очищати мозок від мертвих клітин, мієлінових фрагментів, агрегованих білків тощо. Це підтверджує складність мікрогліальної активації, а також вказує на наявність певних фенотипів мікроглії, які можуть стимулюватися різними сигналами. У процесах демієлінізації і ремієлінізації при РС активовані мікрогліальні клітини можуть брати участь самостійно або разом з моноцитами та іншими імунними клітинами крові, що свідчить про наявність декількох варіантів цих процесів як у хворих з РС, так і у тварин з ЕАЕ, різних виявів місцевих і системних імунних реакцій при РС, чим можна пояснити причини та існування різних клінічних форм РС.

*Конфлікту інтересів немає.*

### Література

- Лисяний Н.И. Иммуная система головного мозга — К., 1996. — 242 с.
- Ajami B., Bennett J. L., Krieger C., McNaghy K. M., Rossi F. M. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool // *Nat. Neurosci.* — 2011. — Vol. 14. — P. 1142—1149.
- Arnett H. A., Mason J., Marino M., Suzuki K., Matsushima G. K., Ting J. P. TNF $\alpha$  promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination // *Nat. Neurosci.* — 2001. — Vol. 4. — P. 1116—1122.
- Babcock A. A., Kuziel W. A., Rivest S., Owens T. Chemokine expression by glial cells directs leukocytes to sites of axonal injury in the CNS // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 7922—7930.
- Berman J. W., Guida M. P., Warren J., Amat J., Brosnan C. F. Localization of monocyte chemoattractant peptide-1 expression in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and trauma in the rat // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 156. — P. 3017—3023.
- Bettelli E., Das M. P., Howard E. D. et al. IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161. — P. 3299—3306.
- Block M. L., Zecca L., Hong J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Neurosci.* — 2007. — Vol. 8. — P. 57—69. doi: 10.1038/nrn2038.
- Block M. L., Hong J. S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism // *Prog. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 76. — P. 77—98.
- Boche D., Cunningham C., Gaudie J., Perry V. H. Transforming growth factor- $\beta$  1-mediated neuroprotection against excitotoxic injury in vivo // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1174—1182.
- Brodie C. Differential effects of Th1 and Th2 derived cytokines on NGF synthesis by mouse astrocytes // *FEBS Lett.* — 1996. — Vol. 394. — P. 117—120.
- Colton C. A., Gilbert D. L. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia // *FEBS Lett.* — 1987. — Vol. 223. — P. 284—288.
- Davalos D., Grutzendler J., Yang G. et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8. — P. 752—758.
- De Groot C., Bergers E., Kamphorst W. et al. Post-mortem sampling of MS brain lesions — Increased yield of active demyelinating and (p) reactive lesions // *Brain.* — 2001. — Vol. 124. — P. 1635—1645.
- Di Filippo M., Sarchielli P., Picconi B., Calabresi P. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-

- centred, therapeutic approach to neurological disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2008. — Vol. 29. — P. 402—412.
15. Ding A. H., Nathan C. F., Stuehr D. J. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production // *J. Immunol.* — 1988. — Vol. 141. — P. 2407—2412.
  16. Frischer J. M., Bramow S., dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains // *Brain.* — 2009. — Vol. 132(5). — P. 1175—1189.
  17. Gomez-Nicola D., Perry V. H. Microglial dynamics and role in the healthy and diseased brain: A paradigm of functional plasticity // *Neuroscientist.* — 2015. — Vol. 21. — P. 169—184.
  18. Gordon S. Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 23—35.
  19. Hanisch U. K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain // *Nat. Neurosci.* — 2007. — Vol. 10. — P. 1387—1394.
  20. Hanisch U. K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain // *Nat. Neurosci.* — 2007. — Vol. 10. — P. 1387—1394.
  21. Hemmer B., Archelos J. J., Hartung H. P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 291—301.
  22. Heppner F. L., Greter M., Marino D. et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 146—152.
  23. Jiang L., Chen S. H., Chu C. H. et al. A novel role of microglial NADPH oxidase in mediating extra-synaptic function of norepinephrine in regulating brain immune homeostasis // *Glia.* — 2015. — Vol. 63. — P. 1057—1072. doi: 10.1002/glia.22801.
  24. Kennedy K. J., Strieter R. M., Kunkel S. L. et al. Acute and relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis are regulated by differential expression of the CC chemokines macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  and monocyte chemoattractant protein-1 // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 92. — P. 98—108.
  25. Kierdorf K., Prinz M. Factors regulating microglia activation // *Front. Cell. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P. 44. doi: 10.3389/fncel.2013.00044.
  26. Kim S. U., de Vellis J. Microglia in health and disease // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 81. — P. 302—313. doi: 10.1002/jnr.20562.
  27. Kreutzberg G. W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS // *Trends Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 312—318. doi: 10.1016/0166-2236(96)10049-7.
  28. Kumagai N., Chiba Y., Hosono M. et al. Involvement of pro-inflammatory cytokines and microglia in an age-associated neurodegeneration model, the SAMP10 mouse // *Brain Res.* — 2007. — Vol. 1185. — P. 75—85. doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.021.
  29. Lampron A., Laroche A., Laflamme N. et al. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes // *J. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 212. — P. 481—495.
  30. Lampron A., Pimentel-Coelho P. M., Rivest S. Migration of bone marrow-derived cells into the central nervous system in models of neurodegeneration // *J. Comp. Neurol.* — 2013. — Vol. 521. — P. 3863—3876.
  31. Li L., Lu J., Tay S. S. et al. The function of microglia, either neuroprotection or neurotoxicity, is determined by the equilibrium among factors released from activated microglia in vitro // *Brain Res.* — 2007. — Vol. 1159. — P. 8—17.
  32. Lue L. F., Kuo Y. M., Beach T., Walker D. G. Microglia activation and anti-inflammatory regulation in Alzheimer's disease // *Mol. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 115—128. doi: 10.1007/s12035-010-8106-8.
  33. Martinez F. O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 13. — P. 453—461.
  34. Mason J. L., Suzuki K., Chaplin D. D., Matsushima G. K. Interleukin-1 $\beta$  promotes repair of the CNS // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 7046—7052.
  35. Masuch A., Shieh C. H., van Rooijen N., van Calker D., Biber K. Mechanism of microglia neuroprotection: Involvement of P2X7, TNF $\alpha$ , and valproic acid // *Glia.* — 2016. — Vol. 64. — P. 76—89.
  36. Minghetti L., Polazzi E., Nicolini A., Levi G. Opposite regulation of prostaglandin E2 synthesis by transforming growth factor-B1 and interleukin 10 in activated microglial cultures // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 31—39.
  37. Mosser D. M., Edwards J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 958—969. doi: 10.1038/nri2448.
  38. Mrak R. E., Griffin W. S. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration // *Neurobiol. Aging.* — 2005. — Vol. 26. — P. 349—354. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010.
  39. Nakamura Y. Regulating factors for microglial activation // *Biol. Pharm. Bull.* — 2002. — Vol. 25. — P. 945—953.
  40. Neumann H., Kotter M. R., Franklin R. J. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration // *Brain.* — 2009. — Vol. 132. — P. 288—295. doi: 10.1093/brain/awn109.
  41. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo // *Science.* — 2005. — Vol. 308. — P. 1314—1318.
  42. Pérez-Cerdá F., Sánchez-Gómez M. V., Matute C. The link of inflammation and neurodegeneration in progressive multiple sclerosis // *Mult. Scler. Demyelinating Disord.* — 2016. — Vol. 8. — P. 145—162.
  43. Perry V. H., Nicoll J. A. R., Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease // *Nat. Rev. Neurol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 193—201.
  44. Popovic N., Schubart A., Goetz B. D. et al. Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 51. — P. 215—223.
  45. Qin L., Liu Y., Hong J. S., Crews F. T. NADPH oxidase and aging drive microglial activation, oxidative stress and dopaminergic neurodegeneration following systemic LPS administration // *Glia.* — 2013. — Vol. 61. — P. 855—868. doi: 10.1002/glia.22479.
  46. Ransohoff R. M. A polarizing question: Do M1 and M2 microglia exist? // *Nat. Neurosci.* — 2016. — Vol. 19. — P. 987—991.
  47. Ransohoff R. M., Brown M. A. Innate immunity in the central nervous system // *J. Clin. Investig.* — 2012. — Vol. 122. — P. 1164—1171.
  48. Ransohoff R. M., Hafler D. A., Lucchinetti C. F. Multiple sclerosis — A quiet revolution // *Nat. Rev. Neurol.* — 2015. — Vol. 11. — P. 134—142.
  49. Rasmussen S., Wang Y., Kivisakk P. et al. Persistent activation of microglia is associated with neuronal dysfunction of callosal projecting pathways and multiple sclerosis-like lesions in relapsing — Remitting experimental autoimmune encephalomyelitis // *Brain.* — 2007. — Vol. 130(11). — P. 2816—2829.
  50. Rosales-Corral S., Reiter R. J., Tan D. X. et al. Functional aspects of redox control during neuroinflammation // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — Vol. 13. — P. 193—247. doi: 10.1089/ars.2009.2629.
  51. Satoh T., Lipton S. A. Redox regulation of neuronal survival mediated by electrophilic compounds // *Trends Neurosci.* — 2007. — Vol. 30. — P. 37—45. doi: 10.1016/j.tins.2006.11.004.
  52. Selenica M. L., Alvarez J. A., Nash K. R. et al. Diverse activation of microglia by chemokine (C-C motif) ligand 2 overexpression in brain // *J. Neuroinflamm.* — 2013. — Vol. 10. — P. 86.
  53. Selkoe D. J. Alzheimer's disease is a synaptic failure // *Science.* — 2002. — Vol. 298. — P. 789—791. doi: 10.1126/science.1074069.
  54. Simpson J. E., Newcombe J., Cuzner M. L., Woodroffe M. N. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other  $\beta$ -chemokines by resident glia and inflammatory cells in multiple sclerosis lesions // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 84. — P. 238—249.
  55. Singh S., Metz I., Amor S. et al. Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons // *Acta Neuropathol.* — 2013. — Vol. 125. — P. 595—608.
  56. Streit W. J. Microglia and macrophages in the developing CNS // *Neurotoxicol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 619—624.
  57. Thompson K., Tsirka S. The diverse roles of microglia in the neurodegenerative aspects of central nervous system (CNS) autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18. — P. 504—522.
  58. Tichauer J., Saud K., von Bernhardi R. Modulation by astrocytes of microglial cell-mediated neuroinflammation: effect on the activation of microglial signaling pathways // *Neuroimmunomodulation.* — 2007. — Vol. 14. — P. 168—174. doi: 10.1159/000110642.
  59. Trapp B. D., Nave K. A. Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? // *Ann. Rev. Neurosci.* — 2008. — Vol. 31. — P. 247—269.
  60. Van Horssen J., Singh S., van der Pol S. et al. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation // *J. Neuroinflamm.* — 2012. — Vol. 9. — P. 156. doi: 10.1186/1742-2094-9-156.
  61. Von Bernhardi R. Glial cell dysregulation: a new perspective on Alzheimer disease // *Neurotox. Res.* — 2007. — Vol. 12. — P. 215—232. doi: 10.1007/bf03033906.
  62. Wolf S. A., Boddeke H. W., Kettenmann H. Microglia in physiology and disease // *Ann. Rev. Physiol.* — 2017. — Vol. 79. — P. 619-643.
  63. Xiao-Guang Luo, Jian-Qing Ding, Sheng-Di Chen. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration // *Mol. Neurodegener.* — 2010. — Vol. 5. — P. 12. doi: 10.1186/1750-1326-5-12.
  64. Zhang J., Malik A., Choi H. et al. Microglial CR3 activation triggers long-term synaptic depression in the hippocampus via NADPH oxidase // *Neuron.* — 2012. — Vol. 82. — P. 195—207.

Н. И. ЛИСЯНЫЙ

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

## **Двойная роль микроглии в патогенезе рассеянного склероза**

Приведены современные данные литературы об иммунозащитных, нейротоксичных и нейропротекторной функциях микроглиальных клеток ЦНС. Проанализирована гетерогенность этих клеток. Показана их физиологическая роль в здоровом организме (защита от инфекционных возбудителей, контроль за деятельностью нейронов, фагоцитозом поврежденных клеток мозга и агрегированных белков). Обсуждены данные о нейротоксическом и демиелинизирующем действии активированных микроглиальных клеток самостоятельно или в кооперации с иммунными клетками при дегенеративных и аутоиммунных заболеваниях ЦНС, в частности при рассеянном склерозе. Приведены данные литературы о противовоспалительном и ремиелинизирующем действии микроглии и гуморальных факторах, которые способствуют ее нейропротекторным функциям. Сделан вывод, что микроглии присущи, кроме иммунозащитных, нейропротекторные и нейротоксические функции, которые проявляются при аутоиммунных и дегенеративных патологиях ЦНС.

**Ключевые слова:** микроглиальные клетки, нервная система, рассеянный склероз, цитокины, демиелинизация, ремиелинизация.

N. I. LYSYANYI

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

## **Double role of microglia in pathogenesis of multiple sclerosis**

The review provides modern data on immunocompromised, neurocytotoxic and neuroprotective functions of the central nervous system cells. The heterogeneity of these cells has been analyzed in detail, their physiological role in a healthy organism is shown: protection against infectious agents, control of the activity of neurons, phagocytosis of damaged brain cells, and aggregated proteins. Details of the neurotoxic and demyelinating effect of activated microglial cells themselves or in co-operation with immune cells in degenerative and autoimmune diseases of the central nervous system such as scattered sclerosis are discussed in details. Some data are given on the anti-inflammatory and remediating effects of microglycemia and its humoral factors that contribute to its neuroprotective function. It was concluded that microglia is inherited in addition to immunosuppressive, and also neuroprotective and neurotoxic functions, which are detected in autoimmune and degenerative periwence of the central nervous system.

**Key words:** microglial cells, nervous system, multiple sclerosis, cytokines, demyelination, remyelination.