



Л. Д. ПІЧКУР, С. А. ВЕРБОВСЬКА, С. Т. АКІНОЛА, Г. Є. ЧИТАЄВА

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

Основні патогенетичні механізми процесу демієлінізації в центральній нервовій системі та можливості його корекції

Проблема демієлінізувальних захворювань і насамперед розсіяного склерозу — одна з актуальних у неврології. Захворювання зазвичай виникає в осіб молодого і працездатного віку, має ремісивний первинно- або вторинно-прогресивний перебіг, спричиняє стійку інвалідизацію хворих, порушення їх соціальної адаптації. У патогенезі розсіяного склерозу виділяють імунозалежні та імунезалежні механізми. Незважаючи на численні дослідження, деякі з них остаточно не з'ясовані. Висвітлено сучасні уявлення про основні механізми демієлінізації структур ЦНС, умови і можливість ремієлінізації, методи нейропротекції та прискорення ремієлінізації для відновлення ушкоджених структур і функцій. Використання нейрохірургічних методів — один із сучасних підходів до лікування демієлінізувальних захворювань, що дає змогу забезпечити доставку у вогнища демієлінізації трофічних чинників, генних конструкцій і клітин, уникнути їх небажаного швидкого розпаду, а також проблем, які виникають у разі системного застосування нових препаратів, у декілька разів зменшити їх дозу.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергійний енцефаломієліт, механізми патогенезу, демієлінізація, ремієлінізація, сучасні напрями лікування.

Проблема демієлінізувальних захворювань і насамперед розсіяного склерозу (РС) — одна з актуальних у неврології. Нині у світі кількість хворих на РС становить понад 3 млн. Захворювання може виникнути у будь-якому віці (зазвичай у віці 15—40 років), має ремісивний первинно- або вторинно-прогресивний перебіг, спричиняє стійку інвалідизацію, обмежує професійні можливості та призводить до втрати соціальної активності. Жінки хворіють частіше. У чоловіків зазвичай переважає несприятлива, прогресивна форма РС [2, 21, 36].

На думку Є. І. Гусєва і співавт., РС — невиліковне автоімунне захворювання нервової системи, етіологію якого досі не встановлено [4]. РС прийнято вважати мультифакторним захворюванням, в ініціюванні якого важливу роль відіграють вірусна інфекція, спадкова схильність, яка реалізується через полігенну систему, відповідальну за формуван-

ня імунної відповіді, особливості метаболізму, а також не визначені географічні чинники [2, 4, 11].

На користь вірусної етіології РС свідчать епідемічні спалахи захворювання, зв'язок його дебюту або загострення з перенесеною вірусною інфекцією, можливість моделювання експериментального алергійного енцефаломієліту (ЕАЕ), виявлення вірусів і противірусних антитіл у крові та спинно-мозковій рідині (СМР) хворих.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про значне збільшення частоти виявлення РС, що пов'язано не лише з поліпшенням діагностики, а й з підвищенням рівня захворюваності, особливо серед дітей і підлітків. Установлено важливе значення у виникненні РС екологічних чинників (поряд з інфекційними та ін.) [1, 9, 36].

На різних етапах патогенезу РС важливу роль відіграє поєднання запалення, демієлінізації та дегенерації аксонів. Енцефалітогенними субстанціями можуть бути пептиди, глікопротеїни мієліну,

© Л. Д. Пічкур, С. А. Вербовська, С. Т. Акінола, Г. Є. Читаєва, 2017

білки теплового шоку, білок S100b та інші білки центральної нервової системи (ЦНС) [7, 20, 29, 35].

Нейродегенеративні зміни при РС виявляють не лише у демієлінізованих аксонах і мієлінотворних олігодендроцитах, а й у нервових волокнах з відносно збереженим мієліном, нейронах і гліальних клітинах, розташованих на певній відстані від вогнищ демієлінізації. Такі зміни клінічно виявляються прогресуванням неврологічних порушень, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), — прогресивною локальною (у вогнищах запалення і демієлінізації) та дифузною атрофією речовини мозку [43].

Припускають, що при РС не лише ушкоджуються нервові клітини, а й порушуються контакти між ними [31]. Нейродегенеративні зміни виникають під впливом субстанцій (цитокінів, протеаз, оксиду азоту (NO⁻), продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) тощо), які виділяють імунокомпетентні клітини, а також внаслідок підвищення концентрації іонів кальцію та ушкодження нейрофіламентів [6, 12, 43]. Безпосередній патогенний вплив вірусу або іншого, невизначеного зовнішнього цитотоксичного чинника, стимуляція апоптозу олігодендроцитів та нейронів також спричиняють демієлінізацію і некроз.

Існують декілька ефекторних механізмів імунної відповіді з антигеннеспецифічними складовими (фагоцитоз імунних комплексів і фрагментів мієліну; індукція апоптозу під впливом фактора некрозу пухлини (ФНП) і Fas-лігандів тощо) [12, 37, 39, 43]. Лімфоїдні клітини, які чинять цитотоксичний ефект на клітини-мішені, відрізняються за походженням, популяційним складом, рецепторним апаратом. Цитоліз клітин-мішеней під впливом антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів може відбуватися за участі TcR-рецептора. Клітини-мішені зв'язуються з TcR-рецепторами на мембрані Т-лімфоцитів за обов'язкової участі молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГС), що супроводжується утворенням кон'югата, викидом перфоринів і призводить до порушення цілісності мембрани мішені. Одночасно всередину клітини-мішені потрапляють гранзими, які взаємодіють з відповідними субстратами та спричиняють апоптоз цієї клітини [18, 24, 32]. Якщо роль гранзимів незначна (без'ядерні мішені) або чутливість до апоптотичного сигналу низька (зазвичай генетично зумовлена), то відбувається осмотичний лізис мішені. Зазначені механізми притаманні різним субпопуляціям цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD4 і CD8). Антигенспецифічні CD4 Т-лімфоцити «розпізнають» мішені за участі молекул II класу ГКГС, CD8 Т-лімфоцити — за участі молекул I класу ГКГС. Роль цих ефекторів у руйнуванні мієліну та олігодендроцитів (припускають, що останні містять чужорідні антигени — вірусні або власні модифіковані) залежить від наявності на олігодендроцитах антигенів системи ГКГС. У тестах *in vitro* не виявлено чут-

ливості олігодендроцитів людини до цитотоксичних CD₄-лімфоцитів [14, 30, 47].

Антигенспецифічні цитотоксичні Т-лімфоцити можуть спричинити цитоліз клітин-мішеней без участі TcR-рецепторів з подальшою експресією на їх мембрані різних молекул, зокрема Fas-рецепторів і Fas-лігандів [32, 46]. Гіперекспресію молекул апоптозу вважають механізмом, який призводить до загибелі клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів, котрі виконали свою функцію, та підтримує нормальний баланс субпопуляцій лімфоцитів в імунній системі. Не виключено, що під час антигензалежної активації Fas-ліганд Т-кілера може взаємодіяти з Fas-рецептором сусідньої клітини-мішені, що спричиняє її апоптоз без участі TcR-рецептора, перфоринів і гранзимів. Складно адекватно оцінити патогенетичну роль Fas-ліганд-залежного цитолізу при захворюваннях ЦНС. Доведено, що за будь-якого інфекційного процесу (йдеться про ситуацію, коли антигени збудника і ЦНС не є подібними) активовані Т-кілери потрапляють у забар'єрні органи, зокрема в ЦНС. Відсутність антигенної специфічності не дає їм змоги ініціювати запальний або автоімунний процес у мозку; подальша доля таких клітин — рециркуляція або апоптоз після взаємодії з апоптозіндукувальними (гліальними) клітинами ЦНС. Однак у пацієнтів при автоімунних захворюваннях відзначають генетично зумовлену низьку чутливість лімфоцитів до апоптозіндукувального сигналу, що спричиняє передумови для Fas-ліганд-залежного цитолізу олігодендроцитів Т-лімфоцитами без антигенної специфічності. Однак такі процеси навряд чи мають патогенетичне значення при РС, оскільки у ЦНС потрапляє в сотні разів менша кількість Т-кілерів без антигенної специфічності, ніж, наприклад, при моделюванні ЕАЕ [32, 36]. Імовірно, Fas-ліганд-залежний цитоліз може спричинити тяжкий перебіг основного процесу, водночас самостійне його патогенетичне значення незначне.

Вважають, що NK-клітини здатні розпізнавати (без попередньої сенсibilізації) та спричинити лізис чужорідних, вірусінфікованих і трансформованих клітин. При цьому цитоліз опосередкований системою перфоринів, гранзимів, Fc-рецепторами до імуноглобуліну (Ig) G, меншою мірою — Fas-лігандом [33]. На користь цього свідчить те, що частина Т-клітин, реактивних щодо основного білка мієліну, за тривалого культивування індують лізис олігодендроцитів людини, але без участі антигенів ГКГС. Ці клітини-ефектори характеризуються експресією поверхневих антигенів NK-клітин, зокрема CD56. Раніше олігодендроцити людини вважали стійкими до дії гетерологічних і цитотоксичних лімфокін-активованих кілерів, пізніше *in vitro* було показано, що після активації інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) CD3-лімфоцити спричиняють лізис гетерологічних людських олігодендроцитів, а NK-клітини — мікроглії й астроцитів [34].

Дослідження *in vitro* чутливості олігодендроцитів до НК-лізису моделюють ситуацію, яка виникає при РС. Клітини з фенотипом природних кілерів виявлено в паренхімі мозку та СМР тварин при ЕАЕ. Підвищений рівень ІЛ-2 і розчинного рецептора до ІЛ-2 зафіксовано в крові та СМР пацієнтів при РС з клітинними інфільтратами в ділянках бляшок. Активація запалення в ЦНС пов'язана з вивільненням у ділянках запалення додаткових цитокінів, зокрема, ІЛ-12, ІЛ-15, ФНП, інтерферонів (ІНФ), хемокінів, які спричиняють не лише активацію НК-клітин, а й посилення експресії лігандів на клітинах-мішенях (внутрішньоклітинних молекул адгезії ICAM, CD48, CD58), які сприяють взаємодії з природними кілерами, збільшуючи їх чутливість до НК-опосередкованого лізису [25, 33].

Цитоліз клітин-мішеней імунітатами може відбуватися за участі специфічних антитіл. При РС провідну роль відіграє антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦТ) — цитоліз клітин-мішеней під впливом клітин-ефекторів за умови, що з мембраною клітин-мішеней зв'язане специфічне антитіло, а в клітинах-ефекторах наявні рецептори до Fc-фрагмента Іg відповідного класу. З антитілами до ІgG зв'язуються, переважно НК і макрофаги, меншою мірою — нейтрофіли. Клітинами-ефекторами є еозинофіли, які зв'язуються з Fc-рецепторами ІgA та ІgE. Молекулярний механізм АЗКЦТ подібний до такого цитотоксичних Т-лімфоцитів (перфорини, гранзими, індукція апоптозу), макрофагів і нейтрофілів (протеази і ферменти ПОЛ). В еозинофілах виявлено два токсичних білки: великий основний протеїн (major basic protein) і катіонний протеїн еозинофілів (eosinophil cationic protein). Цей механізм становить інтерес при вивченні патогенезу деяких форм РС у рамках концепції мімікрії антигенів мієліну і деяких мікроорганізмів (вірусів, хламідій тощо).

Гуморальний механізм комплементозалежного лізису клітин-мішеней у ЦНС: специфічне антитіло (продукт клону антигенспецифічних В-лімфоцитів) потрапляє в орган-мішень і зв'язується зі специфічним антигеном; наявність у мікрооточенні достатньої кількості комплементу спричиняє порушення цілісності мембран клітин та їх лізис (можливий осмотичний лізис).

Фагоцитоз фрагментів мієліну макрофагами та їх розщеплення у лізосомах унаслідок ПОЛ або анаеробними протеазами (катепсин) до низькомолекулярних катаболітів вважають неспецифічним ефекторним механізмом імунної системи, що має патогенетичне значення при РС [36, 43].

Вважають, що гіперчутливість сповільненого типу виникає при загостренні РС. Вона опосередкована Т1-лімфоцитами й активованими макрофагами. Т-лімфоцити пам'яті активуються при взаємодії зі специфічним антигеном, проте їх деструктивні можливості обмежені. Однак ІНФ- γ , який продукується внаслідок такої взаємодії, є потуж-

ним активатором моноцитів і макрофагів. Основна функція фагоцитів — видалення загиблих клітин, але вони можуть також спричинити ушкодження незмінених клітин. Окрім ІНФ- γ , Т-лімфоцити пам'яті продукують інші цитокіни, що сприяє місцевій стимуляції моноцитів. Імовірно, за таким механізмом цитотоксичності відбувається імунітозалежне руйнування мієліну та олігодендроцитів при РС, зумовлене протиінфекційним імунітетом та мімікрією мікробних антигенів і складових мієлінової оболонки. Повторне проникнення інфекційного агента в організм хворого може спричинити активацію клітин пам'яті та посилення місцевого запалення в органі-мішені.

Усі зазначені ефекторні механізми імунної системи можуть брати участь у руйнуванні мієліну та олігодендроцитів людини при РС, проте патогенез цього захворювання остаточно не з'ясовано. Очевидно, що у патогенезі РС існують як імунітозалежні, так і імунітоnezалежні механізми. Щодо імунітоnezалежних механізмів демієлінізації існує концепція метаболічного дефекту мієліну, спричиненого сигнальною трансдукцією, післятрансляційними змінами білків і порушеннями фізико-хімічних властивостей ліпідного бішару. Тому слід говорити про участь ефекторних механізмів імунної системи в імунітоzалежному руйнуванні мієліну та олігодендроцитів.

Виділяють п'ять типів порушень структури мієліну при РС, які відрізняються за механізмом виникнення [8]. В основу цієї класифікації покладено зворотність патологічних змін, зумовлену збереженням і функціонуванням частини олігодендроцитів.

Порушення I типу характеризуються демієлінізацією, яка практично не супроводжується загибеллю олігодендроцитів, а також деструкцією мієліну у вогнищах і по краях бляшок, іноді — зменшенням (до 30%) кількості олігодендроцитів. Зрідка у них виявляють апоптотичні зміни. Спостерігають швидку та повну ремієлінізацію волокон. Первинне ушкодження мієліну спричинене впливом вільнорадикальних сполук, ФНП- α , лімфотоксину, комплементу. Ремієлінізація можлива за рахунок збережених клітин-попередників.

Для порушень II типу характерні демієлінізація в поєднанні з некрозом олігодендроцитів, відсутність ремієлінізації, що, ймовірно, свідчить про загибель клітин-попередників олігодендроцитів. Не виключені імунітоспецифічні реакції проти антигенів, які експресуються зрілими олігодендроцитами та їхніми попередниками. Найімовірнішими антигенами-мішенями вважають церебросид і сульфатид. Дискутують питання щодо експресії невиявленого антигена вірусної етіології, а також цитотоксичної дії NO^- .

Порушення III типу характеризуються первинною демієлінізацією, яка супроводжується поступовим зменшенням кількості олігодендроцитів від периферії до центра вогнища ушкодження. Олігодендроцити гинуть одночасно, переважно за типом апоптозу. Ремієлінізацію нервових волокон не спо-

стерігають. Одним із механізмів загибелі олігодендроцитів є активація γ/σ Т-клітин і перехресне реагування з білками теплового шоку, які експресуються на олігодендроцитах. Не виключений дефіцит нейротрофічних факторів (НТФ) (зокрема, інсуліноподібного фактора росту).

Порушення IV типу виявляють зазвичай за гострого перебігу РС (типу Марбурга). Вони характеризуються одночасною деструкцією астроцитів, олігодендроцитів, мієліну та аксонів. Найбільш виражені реакції з боку макрофагів, мікроглії, що експресують активні сполуки (NO^- , O_2^- , H_2O_2 , цитокини тощо). Спостерігають порушення міжклітинного матриксу внаслідок активації металопротеїнази у вогнищах демієлінізації.

Для порушень V типу (за первинно-прогресивного перебігу захворювання) характерні первинне ураження олігодендроцитів, вторинна демієлінізація, відсутність ремієлінізації та ознак запалення. Загибель олігодендроцитів відзначають по краях бляшок, а не в центрі вогнищ демієлінізації. Причинами первинної загибелі олігодендроцитів можуть бути персистентна вірусна інфекція та порушення метаболізму олігодендрогліоцитів, а також оксидативний стрес і активація керамід-сфінгомієліназного шляху.

Таким чином, сучасні уявлення про демієлінізуювальний процес при РС не обмежуються суто імуннопатологічними механізмами. Неправильно відносити РС до справжніх аутоімунних захворювань. Аутоімунними вважають лише такі захворювання, за яких лімфоцити, котрі запускають деструкцію, розпізнають справжні власні антигени. Що є пусковим механізмом РС? Накопичено багато даних про роль вірусних та інфекційних чинників у поєднанні з дефектами імунної системи хворого. Між інфекційним агентом і антигенами тканин організму часто (якщо не завжди) існують епітопи, які перехресно реагують. Проте ушкодження тканин за таких умов неправильно називати аутоімунним. Відсутня єдність у думках щодо природи РС. Деякі автори вважають його суто аутоімунним захворюванням [1, 2, 4, 36, 43].

Для ЦНС, як і для інших систем організму, характерна фізіологічна регенерація структурних компонентів на молекулярному та клітинному рівнях. Під час онтогенезу відбувається систематичне відновлення мієліну. Морфологічно РС характеризується мультифокальною втратою мієліну, деструкцією олігодендроцитів, порушенням їх регенерації, ушкодженням аксонів. Наявність спонтанної ремієлінізації підтверджена результатами експериментальних досліджень з використанням морфологічних, нейрофізіологічних та інших методів. При РС ендогенні процеси в тканині мозку «неповноцінні», демієлінізація аксонів переважає над їх ремієлінізацією.

Мієлінізація — це формування навколо аксонів переривчастої закрученої мембрани специфічної

ламелярної структури (чергування гідрофобних ліпідних і гідрофільних білкових шарів), що забезпечує проведення нервового імпульсу, ізоляцію та трофіку нервового волокна. Мієлінізацію в ЦНС здійснюють олігодендроцити, у периферичній нервовій системі — шваннівські клітини. Мієлінізація починається у другому триместрі вагітності. Попередники олігодендроцитів (препрогеніторні, прогеніторні гліальні клітини і проолігодендроцити) дисеміновані в білій і сірій речовині мозку, яка розвивається, а також у мозку дорослих осіб. Проліферативна здатність попередників олігодендроцитів поступово знижується під час ембріогенезу. У тканині мозку дорослих осіб вони перебувають у неактивному стані. Здатність до проліферації та міграції характерна лише для препрогеніторних і прогеніторних гліальних клітин. Клітини наступних стадій диференціювання (незрілі та зрілі олігодендроцити) не здатні до міграції та проліферації. Дані про фізіологічну репарацію мієліну вкрай обмежені. Диференціювання попередників олігодендроцитів *in vivo* визначають за наявністю на аксонах лігандів до рецепторів, які експресуються на олігодендроцитах та їх попередниках.

Процеси ремієлінізації в ЦНС вивчено на декількох експериментальних моделях — токсичних, вірусних, аутоімунних [4, 17, 19, 23]. У токсичних моделях використовували хімічні речовини (купризон, етидіум бромід, лізолецитин тощо), здатні руйнувати мієлінові оболонки, спричиняти ушкодження глії з утворенням вогнищ демієлінізації у місці ін'єкції. Демієлінізацію у вірусних моделях у мишей було спричинено вірусом мишачого енцефаломієліту Тейлора, який має хронічний прогресивний перебіг, аутоімунні моделі демієлінізації у ЦНС (гострий і хронічний ЕАЕ) — імунізацією тварин суспензією аутологічної або гетерологічної тканини мозку або енцефалітогенними компонентами мієліну. Ремієлінізацію спостерігали в усіх моделях експериментальної демієлінізації. Ознаками ремієлінізації вважали вогнища з так званим тінювим мієліном, значне зменшення невідповідності товщини мієлінової оболонки діаметру аксона, відновлення провідності по ушкодженій ділянці спинного мозку; позитивну імуногістохімічну реакцію на PLP, що відображує рівень синтезу білків мієліну; наявність проліферуючих попередників олігодендроцитів у вогнищі демієлінізації [17, 23].

Відновлення мієліну при гострому ЕАЕ пов'язане з проліферацією і подальшим диференціюванням незрілих клітин олігодендроцитарного ряду. У репаративному процесі, крім олігодендроцитів різного ступеня диференціювання, беруть участь попередники усіх клітин нервової тканини — нейральні стовбурові клітини. У постнатальному мозку попередники олігодендроцитів можуть мігрувати із субвентрикулярної зони. Така міграція відбувається лише при розпаді мієліну; в експерименті — при хронічному запаленні.

Є дані щодо можливого позитивного впливу на процес ремієлінізації автоантитіл до компонентів мієліну. У вірусній моделі хронічної демієлінізації імунізація інфікованих тварин (мишей) гомогенатом спинного мозку або основним білком мієліну сприяла стимуляції ремієлінізації. Активація репарації мієліну може бути спричинена прямим стимулювальним впливом на зрілі олігодендроцити або їх попередники автоантитіл до антигенів мієліну, а також індукцією експресії ростових факторів мікро- або астроглією [16, 20, 27, 28, 40].

Патогенетичні механізми РС мають певні особливості. За ремієліного перебігу захворювання чітко виражені запальний і автоімунний компоненти, за первинно-прогресивного вже на початкових етапах відзначають виражену дегенерацію аксонів. Нейродегенерація при РС спричинена демієлінізацією, ушкодженням аксонів при гострому вогнищевому запаленні, зменшенням діаметра осьових циліндрів унаслідок порушення мієлін-аксональних взаємовідношень. Дифузні зміни є основною причиною інвалідазації хворих за первинно-прогресивного перебігу РС.

Патогенетична терапія при РС ґрунтується на використанні трьох препаратів: β -ІНФ-1а (Ребіф) і 1b (Бетаферон), глатирамеру ацетату (Копаксон), що дає змогу зменшити активність патологічного процесу. Клінічний ефект при застосуванні цих препаратів підтверджено позитивною динамікою за даними МРТ. ІНФ- β можна використовувати як за ремієліного, так і вторинно-прогресивного перебігу РС із загостреннями. За вторинно-прогресивних форм захворювання застосовують мітоксантрон (Новантрон), глюкокортикоїди (пульс-терапія з використанням метилпреднізолону, адренокортикотропного гормону), β -ІНФ-1а (Ребіф) і 1b (Бетаферон), симптоматичну терапію.

Протизапальні препарати потенційно можуть впливати на деякі ланки процесу нейродегенерації. Найобґрунтованішим є нейропротекторний вплив препаратів тривалого використання, зокрема β -ІНФ, який виявляється зменшенням вираженості запального та автоімунного процесів, блокадою механізмів «первинної» аксонопатії; зменшенням активності процесу демієлінізації та подальшої дегенерації аксонів, тобто запобіганням «вторинній» аксонопатії; стимуляцією продукції клітинами нервової тканини та крові нейропротекторних чинників, котрі впливають на «виживання» і відновлення нервових клітин та волокон.

Перші два механізми добре вивчено в експерименті, третій може бути певною мірою пов'язаний з продукцією НТФ, які відіграють важливу роль у природній нейропротекції і, можливо, «індукованій».

НТФ вважають найбільш перспективними нейропротекторами, котрі регулюють як вираженість, так і швидкість апоптозу. Нейротрофіни стимулюють диференціацію нейронів, індують ріст дендритів і аксонів у напрямку клітин-мішеней, впливають на

проліферацію та диференціювання олігодендроцитів, активність мієлінізації і ремієлінізації.

Залежно від нейрональної специфічності виділяють три основні сімейства НТФ:

- 1) нейротрофіни, або фактори росту нервів;
- 2) фактори росту фібробластів (ФРФ);
- 3) трансформівний фактор росту β (ТФР- β).

До сімейства факторів росту нервів належать brain-derived neurotrophic factor (BDNF), нейротрофіни NT-3, NT-4, NT-5, NT-6 та ciliary neurotrophic factor (CNTF), які стимулюють ріст і диференціювання сенсорних та симпатичних нейронів в ембріогенезі, беруть участь у дозріванні специфічних груп периферичних і центральних нейронів, є індукторами синтезу низки нейропептидів чутливих нейронів.

До складу сімейства ФРФ входять кислий ФРФ (acid FGF (aFGF, чи FGF-1)), основний ФРФ (basic FGF (bFGF, чи FGF-2)) та інші ФРФ (FGF-3, 4, 5, 6, 7). ФРФ впливають на різні типи клітин ЦНС, зокрема астроцити і більшість нейронів, разом з іншими нейротрофінами беруть участь у кортикогенезі, регулюють розподіл та диференціювання нейроектодермальних клітин.

Сімейство ТФР- β об'єднує 5 структурно подібних ТФР- β -білків, а також інгібіни, активіни та інші біологічно активні білки. Біологічні ефекти ТФР- β визначаються його властивостями ростового фактора. Наприклад, збільшення продукції цього цитокіну відзначають при травмах мозку. Він також пригнічує проліферацію астроцитів.

Усі НТФ вивчають як потенційні лікарські препарати, які можна застосовувати для контролю процесів дегенерації нейронів і нейропротекції [26].

Використання нейрохірургічних методів — один із сучасних підходів до лікування демієлінізуючих захворювань [17, 18, 22]. Введення у речовину мозку та лікворні простори лікарських засобів і клітин дає змогу уникнути проблем, які виникають за системного застосування нових препаратів: у декілька разів зменшити їх дозу, забезпечити доставку у вогнища демієлінізації трофічних факторів, генних конструкцій і клітин, уникнути їх небажаного швидкого розпаду.

НТФ не здатні самостійно проникнути крізь гематоенцефалічний бар'єр. Основними шляхами їх введення є інтрапаренхімальний, внутрішньошлунковий, внутрішньоликворний. Принципово іншим способом збільшення вмісту НТФ у ЦНС є перенос їх генів за допомогою вірусного вектора — шляхом прямого введення рекомбінантного вектора або непрямого у складі трансплантованих клітин, інфікованих *in vitro* рекомбінантним вірусним вектором. Збільшенню концентрації НТФ у ЦНС сприяє трансплантація ембріональної нервової тканини [17, 18]. Нейротрансплантат містить ембріональні стовбурові клітини, виділяє широкий спектр НТФ і стимулювальних чинників. Ембріональні НТФ можуть стимулювати проліферацію

мультипотентних клітин-попередників у мозку дорослих осіб, диференціювання нейро- і гліобластів ембріональних трансплантатів [16]. За наявності нейродегенеративних змін визначають доцільність алотрансплантації нервової тканини у вогнища ушкодження нейронів, у разі загрози ушкодження нейронів — ефективність різних нейротрофічних факторів [3, 15, 16].

При нейрохірургічному лікуванні демієлінізувальних захворювань можливе використання похідних ембріональної нервової тканини (ЕНТ) [5, 6, 10, 26, 38, 41, 42, 44, 45, 48]:

- нейротрофінів, які посилюють продукцію клітинами ЦНС факторів росту нервів;
- цитокінів, наприклад, ІЛ-6, ТФР- β ;
- екстрактів ЕНТ (трофін);
- кріоконсервованих ембріональних тканин, які містять ембріональні стовбурові клітини і клітини-попередники та сприяють ремієлінізації;
- кріоконсервованих клітин ембріональної нервової системи;
- стовбурових клітин ЦНС, які можуть диференціюватися у попередники і зрілі нейрони, стромальні клітини, підвищуючи репаративні можливості ЦНС.

Застосування трофічних факторів і клітин ЕНТ при лікуванні демієлінізувальних захворювань людини нейрохірургічними методами доцільне і теоретично обгрунтоване. Проте існує низка невиріше-

них питань, зокрема не вивчено можливий вплив компонентів ЕНТ на імунопатогенез, активність аутоімунних реакцій. Проведено поодинокі такі дослідження. За даними експериментальних досліджень, нейрохірургічне лікування (введення екстракту з ЕНТ) при ЕАЕ сприяло прискоренню відновлення рухових функцій у щурів. Відзначено прискорення ремієлінізації аксонів, зміни в імунній системі, які свідчили про відновлення клітинного балансу та функціональної активності лімфоцитів [13].

Обговорюється можливість лікування РС з використанням білків ЦНС та їх аналогів, проте такі методи терапії не тотожні застосуванню ембріональної тканини і стовбурових клітин.

Таким чином, аналіз сучасних уявлень про патогенез запально-дегенеративних захворювань ЦНС і механізми відновлення ушкодженої нервової тканини, результати експериментальних досліджень та клінічні спостереження дають підставу вважати нейрохірургічні методи одним із перспективних способів лікування, який сприяє забезпеченню тканини мозку достатньою кількістю НТФ, відновленню кількості попередників олігодендроцитів, забезпечує доставку алогенних стовбурових нейрональних і прогеніторних клітин, зумовлює зменшення вираженості запалення у ЦНС у гострий період захворювання, пригнічення клітинної аутоімунної відповіді на мієлін-асоційовані білки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу, редагування тексту — Л. П., С. В., Г. Ч.; збір матеріалу — Л. П., С. В., С. А.; написання тексту — Л. П.

Література

1. Абдурахманов Р. Ф., Иззатов Х. Н., Хадибаева Г. Р. и др. Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника (часть I) // Вестн. последипломного образования в сфере здравоохранения. — 2016. — № 3. — С. 68—74.
2. Багинский Ф. В., Галиновская Н. В., Усова Н. Н. и др. Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Пробл. здоровья и экологии. — 2010. — № 3(25). — С. 75—80.
3. Бочарова А. И., Куташов В. А. Современный взгляд на лечение рассеянного склероза // Молодой ученый. — 2015. — № 19. — С. 259—261.
4. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
5. Дражина Н. П., Усс А. Л., Миланович Н. Ф. и др. Эффективность и безопасность применения аутологичной трансплантации мультипотентных мезенхимальных клеток при рассеянном склерозе // Хирургия. Восточная Европа. — 2012. — № 4(04). — С. 72—82.
6. Ельчанинова С. А., Смагина И. В., Сидоренко В. А. и др. Молекулы адгезии и провоспалительные цитокины в спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом // Бюл. Сибир. мед. — 2009. — Т. 8, № 1—2. — С. 23—26.
7. Железникова Г. Ф., Скрипненко Н. В., Иванова Г. П. и др. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза // Рос. иммунол. журн. — 2015. — Т. 9, № 3(18). — С. 261—282.
8. Завалишин И. А., Головкин И. А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. — М.: Минздрав России, НИИ неврологии РАМН, 2000. — 356 с.
9. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 2. — С. 10—17.
10. Зафранская М. М., Нижегородова Д. Б., Иванчик Г. И. и др. Динамика цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом до и после клеточной терапии // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2014. — № 3. — С. 82—91.
11. Ильина Н. И. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания // Рос. аллергол. журн. — 2010. — № 2. — С. 54—57.
12. Ильина Н. И., Гудима Г. О. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 42—44.
13. Лисянский Н. И., Маркова О. В. Коррекция аутоиммунного демиелинизирующего процесса у крыс клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных // Иммунол. — 2003. — № 1. — С. 15—19.
14. Макшаков Г. С., Лапин С. В., Евдошенко Е. П. Современные представления об интратекальном гуморальном иммунном ответе и диагностическое значение выявления олигоклональных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 2—2. — С. 14—20.
15. Пономарев В. В., Селицкий М. М., Иванчик Г. И. и др. Инновационные биомаркеры аутоиммунных заболеваний нервной системы // Мед. новости. — 2016. — № 1(256). — С. 3—8.
16. Пухов Р. В., Бисага Г. Н., Трифанов А. Г. и др. Влияние нейротрофической терапии на метаболизм головного мозга при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 10—2. — С. 97—104.

17. Семенова В. М., Лісяний М. І., Маркова О. В. та ін. Клітинна терапія експериментального алергічного енцефаломієліту щурів. Патоморфологічний аспект // Трансплантол. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 102—104.
18. Соколова А. А. Состояние мембранно-дестабилизирующих процессов и антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом // Вестн. Тюмен. гос. ун-та. Экология и природопользование. — 2008. — № 3. — С. 22—27.
19. Цимбалюк В. І., Лісяний М. І., Маркова О. В. та ін. Результати хірургічного лікування експериментального алергічного енцефаломієліту // Трансплантол. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 115—117.
20. Чехонин В. П., Давыдовская М. В., Лебедев С. В. и др. Нейробиологические основы ремиелинизации в ЦНС // Вестн. РАМН. — 2003. — № 8. — С. 43—52.
21. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз: этиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам конгресса Ectrimis) // Неврол. журн. — 2014. — Т. 19, № 1. — С. 49—54.
22. Adami R., Scesa G., Bottai D. Stem cell transplantation in neurological diseases: improving effectiveness in animal models // Front. Cell Dev. Biol. — 2014. — Vol. 2. — P. 17.
23. Almolda B., González B., Castellano B. Activated microglial cells acquire an immature dendritic cell phenotype and may terminate the immune response in an acute model of EAE // J. Neuroimmunol. — 2010. — Vol. 223. — P. 39—54.
24. Almolda B., Gonzalez B., Castellano B. Antigen presentation in EAE: role of microglia, macrophages and dendritic cells // Front. Biosci. — 2011. — Vol. 16. — P. 1157—1171.
25. Ahn M., Yang W., Kim H. et al. Immunohistochemical study of arginase-1 in the spinal cords of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis // Brain Res. — 2012. — Vol. 1453. — P. 77—86.
26. Bathina S., Das U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications // Arch. Med. Sci. — 2015. — Vol. 11, N 6. — P. 1164—1178.
27. Bothwell M. Mechanisms and medicines for remyelination // Ann. Rev. Med. — 2017. — Vol. 68. — P. 431—443.
28. Chamberlain K. A., Nanesco S. E., Psachoulia K. et al. Oligodendrocyte regeneration: its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis // Neuropharmacol. — 2016. — Vol. 110, pt. B. — P. 633—643.
29. Cuevas-García C. Multiple sclerosis: current immunological aspects // Rev. Alerg. Mex. — 2017. — Vol. 64, N 4. — P. 76—86.
30. Dulamea A. O. Role of oligodendrocyte dysfunction in demyelination, remyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis // Adv. Exp. Med. Biol. — 2017. — Vol. 958. — P. 91—127.
31. Friese M. A. Widespread synaptic loss in multiple sclerosis // Brain. — 2016. — Vol. 139, pt. 1. — P. 2—4.
32. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system // Nat. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 9. — P. 393—407.
33. Gross C. C., Schulte-Mecklenbeck A., Wiendl H. et al. Regulatory functions of natural killer cells in multiple sclerosis // Front. Immunol. — 2016. — N 7. — P. 606.
34. Guo A. C., Chu T., Liu X. Q. et al. Reactivated astrocytes as a possible source of oligodendrocyte precursors for remyelination in remitting phase of experimental autoimmune encephalomyelitis rats // Am. J. Transl. Res. — 2016. — Vol. 8, N 12. — P. 5637—5645.
35. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P. A. et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration // J. Neurol. Neurosurg. Spine. — 2016. — Vol. 1. — pii:1003.
36. Herz J., Zipp F., Siffrin V. Neurodegeneration in autoimmune CNS inflammation // Exp. Neurol. — 2010. — Vol. 225. — P. 9—17.
37. Kruglov A. A., Lampropoulou V., Fillatreau S. et al. Pathogenic and protective functions of TNF in neuroinflammation are defined by its expression in T lymphocytes and myeloid cells // J. Immunol. — 2011. — Vol. 187. — P. 5660—5670.
38. Levy M., Boulis N., Rao M. et al. Regenerative cellular therapies for neurologic diseases // Brain Res. — 2016. — Vol. 1638, pt. A. — P. 88—96.
39. Mikita J., Dubourdiu-Cassagno N., Deloire M. S. et al. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration // Mult. Scler. — 2011. — Vol. 17. — P. 2—15.
40. Napoli I., Neumann H. Protective effects of microglia in multiple sclerosis // Exp. Neurol. — 2010. — Vol. 225. — P. 24—28.
41. Paredes M. F., James D., Gil-Perotin S. et al. Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe // Science. — 2016. — Vol. 354 (6308). — P. 7073.
42. Polazzi E., Monti B. Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic applications // Prog. Neurobiol. — 2010. — Vol. 92. — P. 93—315.
43. Selmi C., Barin J. G., Rose N. R. Current trends in autoimmunity and the nervous system // J. Autoimmun. — 2016. — Vol. 75. — P. 20—29.
44. Shroff G. Transplantation of human embryonic stem cells in patients with multiple sclerosis and Lyme disease // Am. J. Case Rep. — 2016. — Vol. 13, N 17. — P. 944—949.
45. Tanna T., Sachan V. Mesenchymal stem cells: potential in treatment of neurodegenerative diseases // Curr. Stem Cell Res. Ther. — 2014. — Vol. 9, N 6. — P. 513—521.
46. Ulivieri C., Baldari C. T. Regulation of T cell activation and differentiation by extracellular vesicles and their pathogenic role in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis // Molecules. — 2017. — Vol. 22, N 2. — E225.
47. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis // Autoimmunity. — 2017. — Vol. 50, N 1. — P. 57—60.
48. Yun J. W., Xiao A., Tsunoda I. et al. From trash to treasure: the untapped potential of endothelial microparticles in neurovascular diseases // Pathophysiol. — 2016. — Vol. 23, N 4. — P. 265—274.

Л. Д. ПИЧКУР, С. А. ВЕРБОВСКАЯ, С. Т. АКИНОЛА, Г. Е. ЧИТАЕВА

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

Основные патогенетические механизмы процесса демиелинизации в центральной нервной системе и возможности его коррекции

Проблема демиелинизирующих заболеваний и в первую очередь рассеянного склероза — одна из актуальных в неврологии. Заболевание возникает, как правило, у лиц молодого и трудоспособного возраста, характеризуется ремиттирующим первично- либо вторично-прогрессирующим течением, обуславливает стойкую инвалидизацию больных, нарушение их социальной адаптации. В патогенезе рассеянного склероза выделяют иммунозависимые и иммунонезависимые механизмы. Несмотря на многочисленные исследования, некоторые из них окончательно не установлены. Описаны современные взгляды на основные механизмы демиелинизации структур ЦНС, условия и возможности ремиелинизации, методы нейропротекции и ускорения ремиелинизации с целью восстановления поврежденных структур и функций. Использование нейрохирургических методов — один из современных подходов к лечению демиелинизирующих заболеваний, позволяющий

обеспечить доставку в очаг демиелинизации трофических факторов, генных конструкций и клеток, избежать их нежелательного быстрого распада, а также проблем, возникающих вследствие системного применения новых препаратов, в несколько раз уменьшить их дозу.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, механизмы патогенеза, демиелинизация, ремиелинизация, современные направления лечения.

L. D. PICHKUR, S. A. VERBOVS'KA, S. T. AKINOLA, G. E. CHITAEVA

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

Basic pathogenetic mechanisms of demyelination in the central nervous system and its correction limitations

Demyelinating diseases especially multiple sclerosis is one of the most urgent problems in neurology; it occurs usually in young and working aged persons and is characterized by relapsing-remitting or secondary-progressive course, causing persistent disability and social disadaptation. Immune-dependent and -independent mechanisms are allocated in the pathogenesis of multiple sclerosis, but, despite numerous studies, some of them require further investigation. The article deals with current approaches to basic mechanisms of central nervous system structures demyelination, conditions and limitations of remyelination, neuroprotection and remyelination accelerating methods for the restoration of damaged structures and functions. Neurosurgical techniques application is one of the modern approach to demyelinating diseases treatment that allows to deliver trophic factors, gene constructs and cells into the focus of demyelination, to avoid their unwanted rapid decay as well as problems arising from regular use of new drugs, and to reduce their dose significantly.

Key words: multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis, mechanisms of pathogenesis, demyelination, remyelination, current approaches for treatment.