

УДК 616.832-004.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.7.2023.1026>Гладких Ф.В. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України,
м. Харків, УкраїнаДержавна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної
академії медичних наук України», м. Харків, УкраїнаІнститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України,
м. Харків, Україна

Роль автоімунних процесів при демієлінізуючих захворюваннях нервової системи: фокус на розсіяний склероз

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2023;19(7):223-232. doi: 10.22141/2224-0713.19.7.2023.1026

Резюме. Актуальність. Демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи (ЦНС) — це гетерогенна група розладів, які характеризуються пошкодженням мієлінової оболонки аксонів нервових клітин. Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим хронічним запальним демієлінізуючим захворюванням ЦНС, на яке страждають понад 2,9 мільйона людей у всьому світі. **Мета:** узагальнити сучасні відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу за даними відкритих джерел інформації. **Методи.** Підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу, виконано у базах даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar за ключовими словами: розсіяний склероз, демієлінізуючі захворювання, нейродегенерація, олігодендроцити. **Результати.** У перебігу РС виділяють три послідовні фази/форми, відомі як рецидивно-ремітуюча, первинно прогресуюча та вторинно прогресуюча. Аномалії імунних механізмів запропоновані як протагоністи патогенезу РС. Автореактивні мієліноспецифічні лімфоцити активуються поза ЦНС, перетинають гематоенцефалічний бар'єр і утворюють нові запальні демієлінізуючі ураження. Мієлінізуючий олігодендроцит є мішенню під час адаптивної імунної відповіді при РС. Запальна реакція в головному мозку пацієнтів з прогресуючим РС спостерігається в основному у великих сполучнотканинних просторах мозкових оболонок і перивентрикулярному просторі. Лікування РС можна розділити на три категорії: лікування гострого рецидиву, лікування, що модифікує захворювання, та симптоматичні методи лікування. **Висновки.** З боку Т-клітин як допоміжні (CD4+), так і цитотоксичні (CD8+) Т-клітини беруть участь в ураженні ЦНС при РС. Периферично активовані підгрупи Т-клітин (CD4+ Th1 та Th17, CD8+) мігрують через гематоенцефалічний бар'єр та активують В-клітини і макрофаги, що обумовлює нейрозапальну реакцію та викликає демієлінізацію і нейродегенерацію у ЦНС. Клітини-попередники олігодендроцитів, які значно поширені по всій ЦНС, опосередковують мієлінізацію та ремієлінізацію. Однією з бажаних особливостей нових методів лікування РС виступає відновлення антигенспецифічної толерантності. **Ключові слова:** автоімунна патологія; демієлінізуючі захворювання; розсіяний склероз; нейродегенерація; олігодендроцити; безклітинні біологічні засоби

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Гладких Федір Володимирович, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; тел.: +380 (99) 782-78-72

For correspondence: Fedir Hladkykh, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; phone: +380 (99) 782-78-72

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи (ЦНС) — це гетерогенна група розладів, які характеризуються пошкодженням мієлінової оболонки аксонів нервових клітин ЦНС [1]. Вказані захворювання поділяють на первинну демієлінізацію (як самостійний патологічний стан) та вторинну демієлінізацію, яка спричинена супутніми відомими причинами, як-от інфекції, недостатнє харчування, дефіцитні захворювання або інтоксикація [2]. Основною репрезентативною групою первинних розладів демієлінізуючого спектра є **розсіяний склероз (РС)**, хвороби спектра оптиконевромієліту (*neuromyelitis optica spectrum disorder* — *NMOSD*), гострий поширений енцефаломієліт (*acute disseminated encephalomyelitis* — *ADEM*) та захворювання, асоційовані з мієліново-олігодендроцитарним глікопротеїном (*myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease* — *MOGAD*). Інші прояви, як-от хвороба Марбурга (лейкодистрофія, *Marburg virus disease*), хвороба Шільдера (дифузний періаксіальний енцефаліт) та концентричний склероз Бало (енцефаліт періаксіальний концентричний), здебільшого вважаються специфічними варіантами цих захворювань [3]. Під час пандемії COVID-19 з'явилися випадки демієлінізуючих уражень як після інфекції SARS-CoV-2 [4], так і після вакцинації [5].

Хоча олігодендроцити є основним типом клітин, які беруть участь у мієлінізації, важливо підкреслити, що як мікроглія, так і астроцити регулюють вироблення та оновлення мієліну. Оскільки мієлінова оболонка є динамічною структурою, яка постійно виробляється, старі сегменти мієліну повинні бути знищені, щоб уникнути утворення дефектних оболонок або патологічних відкладень уламків мієліну в позаклітинному матриксі. Мікроглія, як первинні фагоцитарні клітини ЦНС, є основним елементом, відповідальним за цю функцію. Астроцити, з іншого боку, забезпечують трофічну підтримку, вивільняють фактори, які як стимулюють диференціювання клітин-попередників в олігодендроцити, так і можуть індукувати рекрутинг і міграцію цих клітин у випадках ремієлінізації [1]. Найсуттєвішою проблемою зараз є розуміння того, що «пластичність мієліну» як поточний феномен обміну, здається, не залежить виключно від олігодендроцитів [6].

Зростаюче розуміння молекулярних механізмів того, як відбувається демієлінізація та ремієлінізація як у здорових людей під час старіння, так і за різних патологічних станів, збільшило інтерес до розробки терапевтичних підходів до ремієлінізації ЦНС у дорослих [7]. Одним з найпоширеніших демієлінізуючих захворювань у людей віком 20–40 років (із співвідношенням жінок та чоловіків 3 : 1, що свідчить про гормональний внесок у розвиток захворювання [8]) є РС, що обумовлений нейродегенерацією внаслідок аутоімунної атаки на мієлін ЦНС [9]. Патологічною ознакою РС є наявність вогнищевих демієлінізованих уражень із частковим збереженням

аксонів та реактивним астрогліозом. Демієлінізовані пляшки (місця, де втрачається мієлін) присутні як у білій, так і в сірій речовині, наприклад, у корі головного мозку або мозочка та ядрах стовбура мозку. Про активність патологічного процесу свідчить наявність уражень із триваючим руйнуванням мієліну. Деструкція аксонів і нейронів є основним субстратом для постійного неврологічного дефіциту у пацієнтів з РС [10].

Мета: узагальнити сучасні відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу за даними відкритих джерел інформації.

Методи

Підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про особливості імунопатогенезу розсіяного склерозу, виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: розсіяний склероз, демієлінізуючі захворювання, нейродегенерація, олігодендроцити. На другому етапі вивчали резюме статей та включали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та обговорення

Сучасні уявлення про етіологію та фазовий перебіг РС

Від моменту першого опису РС 155 років тому (у 1893 р.) J.M. Charcot [11] і до сьогодні вказане захворювання вважається одним з флагманів за інвалідацією пацієнтів. Ініціація РС характеризується декількома етіологічними чинниками — екологічними, інфекційними, генетичними, харчовими та епігенетичними компонентами, які потенційно можуть відігравати причинну роль у виникненні та перебігу захворювання [12, 13]. Регіони з найвищою поширеністю РС знаходяться в Північній Америці та Європі [14]. За даними міжнародної федерації РС (*Multiple Sclerosis International Federation* — *MSIF*; <https://www.msif.org/>), відмічається більша поширеність РС у регіонах, які знаходяться на вищих широтах (далі від екватора). Вважається, що це пов'язано зі зниженням сонячного світла/опромінення ультрафіолетом, частково пов'язаним із зниженням рівня вітаміну D. Результати аналізу даних нейроімунологічного реєстру MSBase (<https://www.msbase.org/>) [15] показали, що більш тяжкий РС пов'язаний із проживанням у вищих широтах (широти понад 40°), що включає більшу частину Європи, Канаду та північну половину США і південні частини Аргентини, Чилі та Нової Зеландії (рис. 1). Наприклад, люди з РС, які

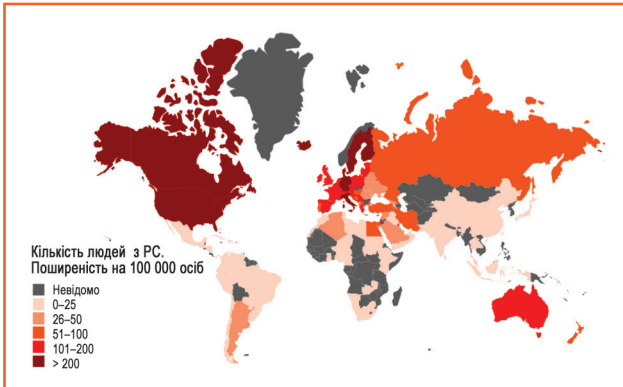


Рисунок 1. Поширеність РС у світі за даними on-line атласу Міжнародної федерації РС (<https://www.atlasofms.org/>)

живуть у Копенгагені (Данія), мають більше шансів на тяжкий РС, ніж люди, які живуть з РС у Мадриді (Іспанія).

Дані нейроімунологічного реєстру MSBase (<https://www.msbase.org/>) показують, що кількість людей із РС у всьому світі зростає з 2,3 мільйона у 2013 році до 2,8 мільйона у 2020 році та 2,9 мільйона у 2023 році. На сьогодні в Україні проживає 20 924 людини зі встановленим діагнозом РС, у Польщі — 51 000, у Німеччині — 280 000, у Великобританії — 133 780 (<https://www.atlasofms.org/>).

На сьогодні у перебігу РС виділяють **три послідовні фази/форми**, відомі як 1) рецидивно-ремітуюча; 2) первинно прогресуюча та 3) вторинно прогресуюча. У межах кожної клінічної фази перебігу у пацієнтів може спостерігатися змінна активність захворювання, що підтверджується або наростаючою неврологічною симптоматикою (порушення мовлення, зорово-просторового сприйняття, пам'яті, концентрації уваги, хиткості при ходьбі, порушення рівноваги, розлади сечовипускання та дефекації тощо), або появою нових симптомів, що вказує на прогресування захворювання (рис. 2) [16].

РС діагностується після доклінічної фази невідомого періоду часу, протягом якого може виникнути запальна активність, але вона не досягає клінічного порогу. Запальні ураження, виявлені за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), які викликають клінічні симптоми, що зникають з часом, сприяють рецидивно-ремітуючому перебігу захворювання. Однак, незважаючи на ремісію клінічних симптомів, субклінічна запальна активність все ще може виникати та сприяти прогресуванню захворювання і втраті об'єму мозку. Згодом хвороба може набувати вторинно прогресуючого перебігу, який характеризується атрофією мозку, незважаючи на меншу кількість запальних явищ (рис. 2). Ця фаза захворювання є важливою для дослідження, оскільки фізіологічні механізми ремієлінізації та відновлення аксонів не можуть подолати пошкодження, яке в кінцевому підсумку сприяє прогресуванню захворювання при РС [16]. Клінічні прояви РС мають широкий спектр неврологічних симп-



Рисунок 2. Фази перебігу РС (адаптовано за [16, 17])

Примітка: чорні стрілки — запальна активність.

томів, починаючи від втрати чутливості до порушення функції м'язів, втрати зору, когнітивної дисфункції тощо [18].

Хоча пусковий механізм РС залишається невідомим, консенсус полягає в тому, що патогенез заснований на активації автоагресії проти білків мієліну, що викликає дефекти в структурі ЦНС [19]. Куріння сигарет підвищує ризик РС, причому ризик у тих, хто коли-небудь курив, на 50 % вище, ніж у тих, хто ніколи не курив [20, 21]. Двома факторами навколишнього середовища, які впливають на ризик РС, є рівень вітаміну D та інфекція вірусу Епштейна — Барр [22]. Дефіцит вітаміну D на ранніх стадіях життя пов'язаний із підвищеним ризиком РС, тоді як тривале перебування на сонці в дитинстві корелює з меншим ризиком захворювання [23]. Крім того, дослідження [20, 24] показало зниження ризику РС на 40 % у жінок, які споживали щонайменше 400 міжнародних одиниць вітаміну D на день. Також із вищим ризиком розвитку РС пов'язують ожиріння, зокрема у дитячому віці [25, 26].

Імунологічний каскад розвитку РС

Аномалії імунних механізмів були запропоновані як протагоністи патогенезу РС [19]. Це припущення ґрунтується на виявленні зниженої кількості та активності циркулюючих Т-регуляторних (T-reg) клітин, що корелює із загостренням симптомів захворювання [27, 28]. Показано, що кількість T-reg знижується під час рецидиву та відновлюється під час ремісії у пацієнтів з РС [28]. Роль імунних механізмів у патогенезі РС також була підтверджена гістологічними дослідженнями, які вказують на наявність лейкоцитарного інфільтрату в бляшках у ЦНС [29, 30]. Одним із найбільш суттєвих доказів, що підтверджують імунні механізми захворювання, є виявлення антитіл і клонів лейкоцитів, специфічних до мозкових антигенів, серед яких автоантитіла до основного білка мієліну (*myelin basic protein* — MBP) виявляються найбільш імуногенними [31]. Проте механізм активації автоімунної відповіді при РС залишається неясним [19].

Наразі припускають, що у патогенезі РС автореактивні мієліноспецифічні лімфоцити активуються поза ЦНС, перетинають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та утворюють нові запальні демієлінізуючі ураження [10, 32]. Перетин ГЕБ залежить від взаємодії інтегринів на поверхні лімфоцитів з молекулами клітинної адгезії на ендотеліальних клітинах [33]. Однією з найважливіших взаємодій є зв'язування дуже пізнього інтегрину антигену-4 на лімфоцитах з молекулою адгезії судинних клітин-1 на ендотелії судин головного мозку [10].

У тканині мозку ці лейкоцити можуть активувати мікроглію та макрофаги, сприяючи місцевому запаленню. Розподіл лімфоцитів є популяційно-специфічним, коли CD8+ Т-клітини в основному знаходяться на краю, тоді як CD4+ Т-клітини розташовані глибоко всередині уражень [19, 34]. Крім того, було продемонстровано їх роль у стадіюванні захворювання, оскільки CD8+ Т-клітини часто виявлялися в гострих ураженнях [35]. Важливу роль у розвитку РС, імовірно, відіграють CD4+ Т-хелпери (Th1), що підтверджується їх високим титром у спинномоз-

ковій рідині у хворих на вказану патологію [36]. Дослідження внеску CD4+ клітин у патогенез РС виявило алель HLA (*human leukocyte antigen*)-DR15 як антигенпрезентуючу структуру та джерело епітопу для автореактивних CD4+ Т-клітин [37]. Т. Chitnis [37] ідентифікував автореактивні клони Т-клітин CD4+, які можуть перехресно реагувати з власними пептидами DR2a та DR2b, а також пептидами з чужорідних агентів, які показані як потенційна причина РС [19]. CD4+ Т-клітини можуть координувати адаптивну імунну відповідь, вивільняючи цитокіни та хемокіни, підтримуючи активацію мієлін-специфічних CD4+ Т-клітин та інфільтрацію їх у мозок (рис. 3) [38].

W. Elyaman та співавт. [40] продемонстрували, що висока кількість клітин Th17 та підвищена транскрипція мРНК інтерлейкіну (ІЛ)-17 у крові пацієнтів з РС корелюють із тяжкістю захворювання. Велику кількість клітин Th17 було виявлено в спинномозковій рідині на ранній стадії РС [41]. Клітини Th17 можуть виробляти глутамат при контакті з олігодендроцитами в ЦНС [42]. Високий рівень глутама-

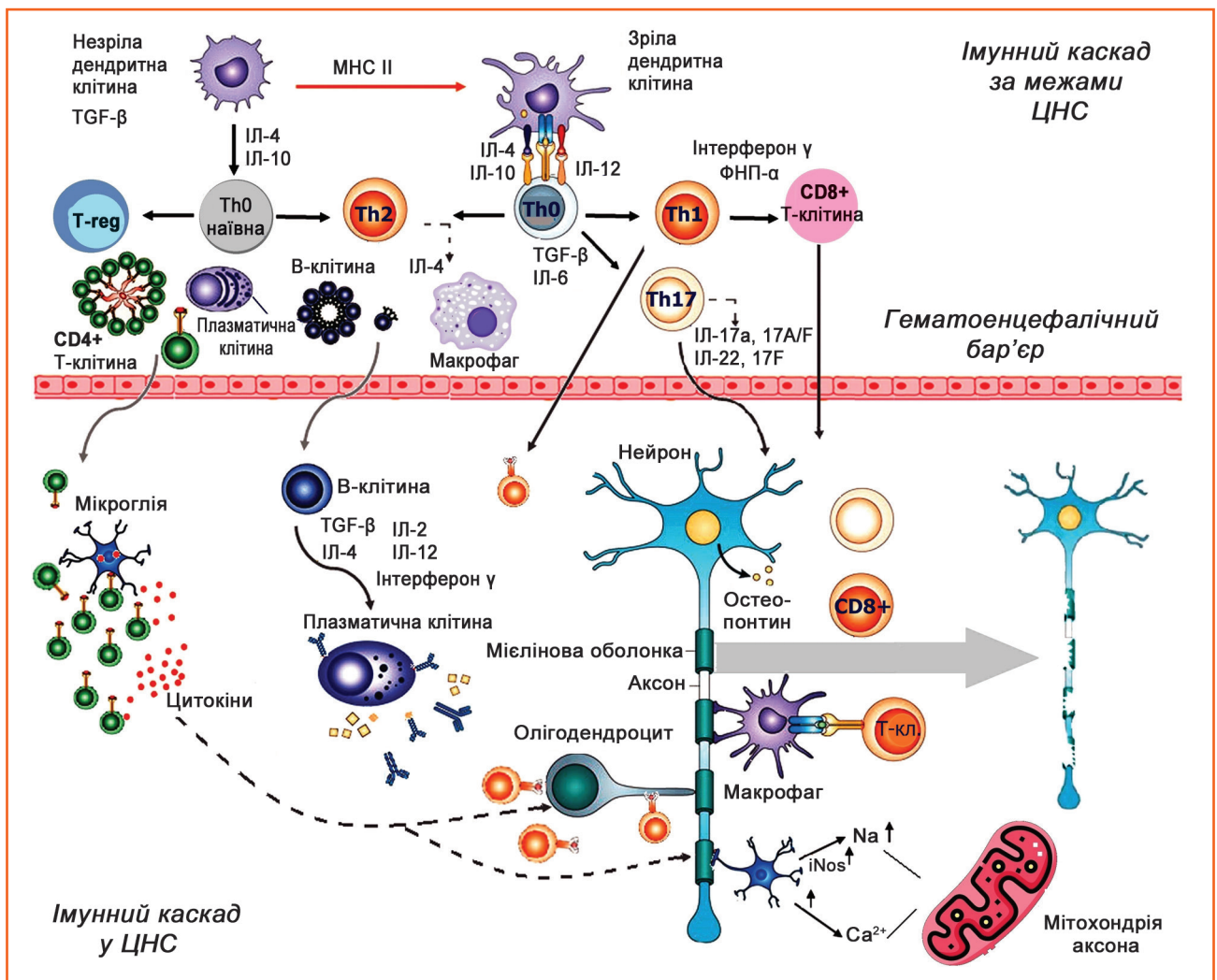


Рисунок 3. Імунологічний каскад РС (адаптовано за [39])

ту може спричинити пошкодження олігодендроцитів, оголюючи мієлінові антигени як мішень для автореактивних лімфоцитів [43].

Відомо, що В-клітини рідкісні в паренхімі за уражень РС порівняно з Т-клітинами, проте вони можуть завдати шкоди шляхом вироблення автоантитіл проти специфічних мієлінових антигенів [44]. В-клітини взаємодіють із CD4+ Т-клітинами та ініціюють адаптивну імунну відповідь на мієлінові антигени [19]. Значна В-клітинна інфільтрація часто виявляється вздовж дрібних кровоносних судин у місці руйнування мієліну, що свідчить про постійне вироблення зрілих В-клітин у ЦНС, що викликає місцеву гуморальну імунну відповідь [45].

Таким чином, сучасна парадигма патогенезу РС пояснюється активацією лімфоцитів Th1 та Th17 [46]. Активацією цих популяцій лімфоцитів керує певний набір цитокінів. Диференціація клітин Th1 регулюється інтерфероном γ , ІЛ-2 та фактором некрозу пухлини α (ФНП- α) [47, 48]. Крім того, активований Th1 може секретувати інтерферон γ та ФНП- α , які підтримують середовище запалення та забезпечують позитивний зворотний зв'язок для підтримки диференціації наївних Т-клітин до Th1 [49]. Диференціювання лімфоцитів Th17 суворо регулюється та потребує трансформуючого фактора росту β та ІЛ-6 [50]. Цитокіни ІЛ-21 та ІЛ-23 підтримують проліферацію та стабілізацію популяції лімфоцитів Th17. Крім того, цитокіни також можуть сприяти міграції автореактивних Т- і В-клітин через ГЕБ [51].

Дифузійний кисень, оксид азоту та азот, які в основному виробляються макрофагами та активованою мікроглією, є ключовими механізмами пошкодження мієліну та олігодендроцитів під час ранньої демієлінізації [52].

Патомеханізми запалення та нейродегенерації при РС

Запальна реакція в головному мозку пацієнтів з прогресуючим РС спостерігається в основному у великих сполучнотканинних просторах мозкових оболонок та перивентрикулярному просторі Вірхова — Робіна. Ці запальні вогнища в основному містять CD8+ Т-клітини, основний компонент CD20+ В-клітин та різну кількість плазматичних клітин і можуть у найтяжчих проявах організуватися в структури з ознаками третинних лімфатичних фолікулів. Крім того, є периваскулярні манжети, що в основному складаються з CD8+ Т-клітин, які більш широко розсіяні в білій речовині мозку. Запалення з Т-клітинами, В-клітинами та плазматичними клітинами пов'язане з повільним розширенням демієлінованих уражень, визначених прошарком активованих клітин мікроглії, які частково містять ранні продукти розпаду мієліну в корі та білій речовині. Активна демієлінізація та дифузне ураження тканин відбувається на відстані від лімфоцитарних інфільтратів і, таким чином, може поширюватися розчинним демієлінізуючим або нейротоксичним фактором [53].

Мієлінізуючий олігодендроцит є мішенню під час адаптивної імунної відповіді при РС [16]. Як відомо, мієлін збільшує поперечний ізоляційний опір мембрани аксона, тоді як натрієві та калієві канали, керовані напругою, практично обмежені короткими немієлінованими вузлами Ранв'є. Потенціал дії, таким чином, поширюється за допомогою порівняно швидкого та енергетично ефективного процесу сальтаторної провідності. З цього випливає, що втрата мієліну призводить до уповільнення передачі потенціалу дії, а отже, до тривалої затримки, але також може призвести до блоку провідності [54]. Крім того, олігодендроцити безпосередньо підтримують нейрон, наприклад забезпечуючи лактат для метаболізму та генерації АТФ [55].

Нейродегенерація супроводжується прогресуючою втратою нейронів, синапсів, дендритів, мієліну та тканини мозку. Однак у нейродегенеруючому мозку дуже мало мертвих або відмираючих клітин, і є мало доказів того, що нейродегенерація спричинена загибеллю нейронів [56, 57]. Це підвищує ймовірність того, що тканина мозку під час РС видаляється живою фагоцитами, як-от мікроглія [56, 57]. Як відомо, клітини мікроглії є основними фагоцитами мозку (клітини, здатні поглинати та перетравлювати великі позаклітинні частинки) та захищають мозок шляхом фагоцитозу бактерій, агрегованих білків і клітинного дебрису [58]. Активована мікроглія може вбивати нейрони, вивільняючи ФНП- α , глутамат, катепсин В, супероксид або оксид азоту [59].

Активна демієлінізація зазвичай пов'язана з прозапальним фенотипом мікроглії (p22phox+ (синонімічна назва *human neutrophil cytochrome b light chain* — *CYBA*), CD68+, CD86+ і антигени МНС класу II), тоді як протизапальні маркери (CD206, CD163, феритин) досягають піку в неактивному центрі ураження [60, 61]. Демієлінізація при РС не є неспецифічним наслідком запального процесу [62]. Картина коркової демієлінізації, яка спостерігається у пацієнтів з РС, добре відображена у приматів і щурів з експериментальним автоімунним енцефаломієлітом, коли хвороба індукована поєднанням енцефалітогенної відповіді Т-клітин та присутністю специфічних демієлінізуючих антитіл [63]. У цьому випадку енцефалітогенні Т-клітини індукують запалення, пошкодження ГЕБ, активацію макрофагів або мікроглії та накопичення В-клітин і плазматичних клітин у мозкових оболонках і периваскулярних просторах. Демієлінізація, однак, викликається зв'язуванням специфічних демієлінізуючих антитіл та здійснюється через активацію комплементу або антигілозалежну клітинну цитотоксичність. Ці спостереження стимулювали зусилля з пошуку демієлінізуючих або цитотоксичних автоантитіл у сироватці крові та спинномозковій рідині пацієнтів з РС [62].

Дослідження показали, що дегенеруючі нейрони, мієлін та олігодендроцити, ідентифіковані шляхом фрагментації їх відростків і апоптозу, демонструють глибоке окиснення ліпідів [64]. Цей процес пов'язаний із пошкодженням мітохондрій (рис. 3),

що відображається наявністю респіраторно-дефіцитних клітин і накопиченням делецій мітохондріальних генів [65]. Глибоке окиснювальне пошкодження також спостерігається в активних ураженнях білої речовини на ранніх стадіях РС. Пошкодження мітохондрій знаходиться в центрі патогенного каскаду, що призводить до стану гіпоксії та посилення окиснювального пошкодження через витік електронів (рис. 3) [62, 66]. Наслідком гіпоксії є енергетичний дефіцит, який призводить до іонного дисбалансу в уражених клітинах і клітинної дегенерації через Ca^{2+} -залежні шляхи [67].

Терапевтичні мішені та перспективи безклітинної біологічної терапії при РС

Лікування РС можна розділити на три категорії: 1) лікування гострого рецидиву; 2) лікування, що модифікує захворювання (*disease modifying therapies* — DMT), та 3) симптоматичні методи лікування [68]. Британська асоціація неврологів поділяє засоби DMT на **1) помірно ефективні** — зі зниженням річної частоти рецидивів на 30–50 % (β -інтерферони, глатирамеру ацетат, терифлунамід, диметилфумарат і фінголімод) і **2) високоефективні** — зі зниженням річної частоти рецидивів понад 50 % (алемтузумаб і наталізумаб) [69]. Загалом на сьогодні існує 18 імуномодуючих препаратів DMT, які зараз схвалені для лікування РС у США та Європі [70].

Однією з бажаних особливостей нових методів лікування РС та інших аутоімунних захворювань є **відновлення антигенспецифічної толерантності** без впливу на захисний імунітет проти інфекційних агентів та пухлин. Однак розвиток цих толерогенних підходів не є вільним від ризику, на що вказує загострення захворювання у пацієнтів з РС, які отримували модифікований мієліновий пептид, що, як вважається, наділений толерогенною активністю [71]. Перспективні підходи до індукції антигенспецифічної толерантності включають методи на основі клітин, зокрема введення навантажених антигеном толерогенних дендритних клітин, аутоантиген-специфічних клітин T-reg або підходи на основі T-клітинних рецепторів химерного антигену [72].

Клітини Шванна, очевидно, є критичним фактором для підтримки гомеостазу в нервах та полегшення процесу нейрорегенерації, оскільки забезпечують трофіку для підтримки регенерації аксонів і є основним типом клітин, які організовують утворення мієлінових оболонок уздовж аксона [73, 74]. Крім того, клітини Шванна виділяють нейротрофічні фактори та специфічні цитокіни, які можуть посилювати мієлінізацію аксонів [75]. У дослідженні R. López-Leal та співавт. [76] показано, що вміст екзосом, отриманих з клітин Шванна, сприяє регенерації аксона через сигнальний шлях PI3/AKT (*phosphatidylinositol 3'-kinase*). Позаклітинні екзосоми містять мікроРНК-21, що може спричинити

зниження регуляції фосфатази та гомолога тензину (*phosphatase and tensin homolog* — PTEN) і, як наслідок, активацію фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) у нейронах. Крім того, екзосоми, отримані з клітин Шванна, можуть інгібувати апоптоз нейронів та підвищувати життєздатність клітин [77].

Клітини-попередники олігодендроцитів, які значно поширені по всій ЦНС, опосередковують мієлінізацію та ремієлінізацію після того, як вони залучаються до ділянок пошкодження мієліну та диференціюються в мієлінізуючі олігодендроцити [54, 78]. Ремієлінізація при прогресуючому РС є привабливою концепцією через її теоретичну здатність не тільки зупиняти інвалідизацію, але й потенційно відновлювати існуючі порушення. Вважалось, що біотин, кофактор для незамінних карбоксилаз, підтримує відновлення мієліну шляхом посилення синтезу жирних кислот і захисту спричиненої гіпоксією дегенерації аксонів шляхом збільшення вироблення енергії нейронів [79].

Висновки

РС є найпоширенішим хронічним запальним демієлінізуючим захворюванням ЦНС, яке вражає понад 2,9 мільйона людей у всьому світі та є основною причиною інвалідності людей віком 20–40 років. РС супроводжується повністю або частково оборотними епізодами неврологічних розладів, які зазвичай тривають від днів до тижнів. Близько 80 % усіх випадків РС становить рецидивуючо-ремітуюча форма захворювання. Досягнення у фундаментальній імунології, біології мієліну та нейрофізіології відкрили перспективу багатостороннього розуміння РС. З боку T-клітин як допоміжні (CD4+), так і цитотоксичні (CD8+) T-клітини були описані в ураженнях РС. Периферично активовані підгрупи T-клітин (CD4+ Th1 та Th17, CD8+) мігрують через ГЕБ та активують B-клітини і макрофаги, що обумовлює нейрозапальну реакцію та викликає демієлінізацію та нейродегенерацію у ЦНС. Клітини-попередники олігодендроцитів, які значно поширені по всій ЦНС, опосередковують мієлінізацію та ремієлінізацію. Однією з бажаних особливостей нових методів лікування РС є відновлення антигенспецифічної толерантності.

Прикінцеві твердження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник — в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини інституту, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку вказують на перспективність дослідження ефективності засобів безклітинної біологічної терапії у ремієлінізації як інноваційної стратегії лікування хворих на розсіяний склероз.

Конфлікт інтересів. Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування. Робота фінансується МОЗ України як фрагмент науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України.

References

- Coutinho Costa VG, Arajo SE, Alves-Leon SV, Gomes FCA. Central nervous system demyelinating diseases: glial cells at the hub of pathology. *Front Immunol.* 2023 May 16;14:1135540. doi: 10.3389/fimmu.2023.1135540.
- Barkhof F, Koeller KK. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine). 2020. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging.* Cham (CH): Springer; 2020. Chapter 13.
- Casellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, Subirana MT, Gairin XM. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology.* 2007 May;49(5):393-409. doi: 10.1007/s00234-007-0216-2.
- Ismail II, Salama S. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review. *J Neurol.* 2022 Feb;269(2):541-576. doi: 10.1007/s00415-021-10752-x.
- Ismail II, Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. *J Neuroimmunol.* 2022 Jan 15;362:577765. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577765.
- Hill RA, Li AM, Grutzendler J. Lifelong cortical myelin plasticity and age-related degeneration in the live mammalian brain. *Nat Neurosci.* 2018 May;21(5):683-695. doi: 10.1038/s41593-018-0120-6.
- Balestri S, Del Giovane A, Sposato C, Ferrarelli M, Ragnini-Wilson A. The Current Challenges for Drug Discovery in CNS Remyelination. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 12;22(6):2891. doi: 10.3390/ijms22062891.
- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
- Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol.* 2020 Aug;19(8):678-688. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30140-X.
- Hftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:263-283. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5.
- Charcot JM. Histologie de le sclerose en plaques. *Gazette Hopitaux.* 1868;(41):557-558.
- Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 2023 Feb;13(1):47-70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058.
- Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020 May 6;11:781. doi: 10.3389/fimmu.2020.00781.
- Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Nov;90(11):1193-1200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189.
- Vitkova M, Diouf I, Malpas C, et al; MSBase Study Group. Association of Latitude and Exposure to Ultraviolet B Radiation With Severity of Multiple Sclerosis: An International Registry Study. *Neurology.* 2022 Jun 14;98(24):e2401-e2412. doi: 10.1212/WNL.000000000000200545.
- Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech Dis.* 2023 Jan;15(1):e1583. doi: 10.1002/wsbm.1583.
- Fox RJ, Cohen JA. Multiple sclerosis: the importance of early recognition and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2001 Feb;68(2):157-71. doi: 10.3949/ccjm.68.2.157.
- Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond).* 2020 Jul;20(4):380-383. doi: 10.7861/clinmed.2020-0292.
- Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469.
- Frazzei G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelaar SE, van Schaardenburg D. Preclinical Autoimmune Disease: a Comparison of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. *Front Immunol.* 2022 Jun 30;13:899372. doi: 10.3389/fimmu.2022.899372.
- Hagan KA, Munger KL, Ascherio A, Grodstein F. Epidemiology of Major Neurodegenerative Diseases in Women: Contribution of the Nurses' Health Study. *Am J Public Health.* 2016 Sep;106(9):1650-5. doi: 10.2105/AJPH.2016.303324.
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222.
- Tettey P, Simpson S Jr, Taylor BV, van der Mei IA. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiologic features and clinical implication for MS aetiology. *J Neurol Sci.* 2015 Jan 15;348(1-2):126-31. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.019.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018 Apr 21;391(10130):1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
- Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis-A Multifaceted Association. *J Clin Med.* 2021 Jun 18;10(12):2689. doi: 10.3390/jcm10122689.
- Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Apr 1;9(4):a028944. doi: 10.1101/cshperspect.a028944.
- Verma ND, Lam AD, Chiu C, Tran GT, Hall BM, Hodgkinson SJ. Multiple sclerosis patients have reduced resting and increased activated CD4+CD25+FOXP3+T regulatory cells. *Sci Rep.* 2021 May 18;11(1):10476. doi: 10.1038/s41598-021-88448-5.
- Rodi M, Dimisianos N, de Lastic AL, et al. Regulatory

- Cell Populations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients: Effect of Disease Activity and Treatment Regimens. Int J Mol Sci.* 2016 Aug 25;17(9):1398. doi: 10.3390/ijms17091398.
29. Ramaglia V, Sheikh-Mohamed S, Legg K, et al. Multi-plexed imaging of immune cells in staged multiple sclerosis lesions by mass cytometry. *Elife.* 2019 Aug 1;8:e48051. doi: 10.7554/eLife.48051.
 30. Ahmed SM, Fransen NL, Touil H, et al. Accumulation of meningeal lymphocytes correlates with white matter lesion activity in progressive multiple sclerosis. *JCI Insight.* 2022 Mar 8;7(5):e151683. doi: 10.1172/jci.insight.151683.
 31. Martinsen V, Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *Amino Acids.* 2022 Jan;54(1):99-109. doi: 10.1007/s00726-021-03111-7.
 32. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):807-22. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70101-2.
 33. Takeshita Y, Ransohoff RM. Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier: chemokine regulation and in vitro models. *Immunol Rev.* 2012 Jul;248(1):228-39. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01127.x.
 34. Van Kaer L, Postoak JL, Wang C, Yang G, Wu L. Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE. *Cell Mol Immunol.* 2019 Jun;16(6):531-539. doi: 10.1038/s41423-019-0221-5.
 35. Denic A, Wootla B, Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2013 Sep;17(9):1053-66. doi: 10.1517/14728222.2013.815726.
 36. Galli E, Hartmann FJ, Schreiner B, et al. GM-CSF and CXCR4 define a T helper cell signature in multiple sclerosis. *Nat Med.* 2019 Aug;25(8):1290-1300. doi: 10.1038/s41591-019-0521-4.
 37. Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:43-72. doi: 10.1016/S0074-7742(07)79003-7.
 38. Wang J, Jelcic I, Mhlenbruch L, et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Cell.* 2020 Nov 25;183(5):1264-1281.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.054.
 39. Ghalamfarsa G, Hojjat-Farsangi M, Mohammadnia-Afrouzi M, et al. Application of nanomedicine for crossing the blood-brain barrier: Theranostic opportunities in multiple sclerosis. *J Immunotoxicol.* 2016 Sep;13(5):603-19. doi: 10.3109/1547691X.2016.1159264.
 40. Elyaman W, Khoury SJ. Th9 cells in the pathogenesis of EAE and multiple sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jan;39(1):79-87. doi: 10.1007/s00281-016-0604-y.
 41. Baharlou R, Khezri A, Razmkhah M, et al. Increased interleukin-17 transcripts in peripheral blood mononuclear cells, a link between T-helper 17 and proinflammatory responses in bladder cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 Feb 3;17(2):e9244. doi: 10.5812/ircmj.9244.
 42. Larochelle C, Wasser B, Jamann H, et al. Pro-inflammatory T helper 17 directly harms oligodendrocytes in neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Aug 24;118(34):e2025813118. doi: 10.1073/pnas.2025813118.
 43. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Wiendl H. Therapeutic uses of anti- 4-integrin (anti-VLA-4) antibodies in multiple sclerosis. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):47-53. doi: 10.1093/intimm/ dxu096.
 44. Kinzel S, Weber MS. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence. *CNS Drugs.* 2016 Dec;30(12):1137-1148. doi: 10.1007/s40263-016-0396-6.
 45. Batoulis H, Wunsch M, Birkenheier J, Rottlaender A, Gorboulev V, Kuerten S. Central nervous system infiltrates are characterized by features of ongoing B cell-related immune activity in MP4-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Immunol.* 2015 May;158(1):47-58. doi: 10.1016/j.clim.2015.03.009.
 46. Wagner CA, Roqu PJ, Goverman JM. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2020 Jan 6;217(1):e20190460. doi: 10.1084/jem.20190460.
 47. Kunkl M, Frasca S, Amormino C, Volpe E, Tuosto L. T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells.* 2020 Feb 19;9(2):482. doi: 10.3390/cells9020482.
 48. Kisuya J, Chemtai A, Raballah E, Keter A, Ouma C. The diagnostic accuracy of Th1 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) and Th2 (IL-4, IL-6 and IL-10) cytokines response in AFB microscopy smear negative PTB- HIV co-infected patients. *Sci Rep.* 2019 Feb 27;9(1):2966. doi: 10.1038/s41598-019-39048-x.
 49. Frade-Barros AF, Ianni BM, Cabantous S, et al. Polymorphisms in Genes Affecting Interferon- γ Production and Th1 T Cell Differentiation Are Associated With Progression to Chagas Disease Cardiomyopathy. *Front Immunol.* 2020 Jul 7;11:1386. doi: 10.3389/fimmu.2020.01386.
 50. Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018 Apr;83(4):739-755. doi: 10.1002/ana.25197.
 51. Wu X, Tian J, Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018 May 28;9:1112. doi: 10.3389/fimmu.2018.01112.
 52. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Nov 8;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
 53. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Jan 10;9:3116. doi: 10.3389/fimmu.2018.03116.
 54. Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021 Jan;268(1):30-44. doi: 10.1007/s00415-019-09421-x.
 55. Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature.* 2012 Apr 29;485(7399):517-21. doi: 10.1038/nature11007.
 56. Butler CA, Popescu AS, Kitchener EJA, Allendorf DH, Puiggell vol M, Brown GC. Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation. *J Neurochem.* 2021 Aug;158(3):621-639. doi: 10.1111/jnc.15327.
 57. Yang Y, Wang JZ. Nature of Tau-Associated Neurodegeneration and the Molecular Mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1305-1317. doi: 10.3233/JAD-170788.
 58. Galloway DA, Phillips AEM, Owen DRJ, Moore CS. Phagocytosis in the Brain: Homeostasis and Disease. *Front Immunol.* 2019 Apr 16;10:790. doi: 10.3389/fimmu.2019.00790.
 59. Brown GC, Vilalta A. How microglia kill neurons. *Brain Res.* 2015 Dec 2;1628(Pt B):288-297. doi: 10.1016/j.brainres.2015.08.031.
 60. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2020 Mar 20;11:374. doi: 10.3389/

fimmu.2020.00374.

61. Fischer MT, Sharma R, Lim JL, et. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*. 2012 Mar;135(Pt 3):886-99. doi: 10.1093/brain/aws012.

62. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936.

63. Storch MK, Bauer J, Linington C, Olsson T, Weisert R, Lassmann H. Cortical demyelination can be modeled in specific rat models of autoimmune encephalomyelitis and is major histocompatibility complex (MHC) haplotype-related. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Dec;65(12):1137-42. doi: 10.1097/01.jnen.0000248547.13176.9d.

64. Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2013 Jun;136(Pt 6):1799-815. doi: 10.1093/brain/awt110.

65. Campbell GR, Zibaveva I, Reeve AK, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):481-92. doi: 10.1002/ana.22109.

66. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183-93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.

67. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012 Jun 20;13(7):507-14. doi: 10.1038/nrn3275.

68. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53.

69. Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015 Aug;15(4):273-9. doi: 10.1136/practneurol-2015-001139.

70. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022 Dec;36(12):1285-1299. doi: 10.1007/s40263-022-00965-7.

71. Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, Quintana FJ. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell*. 2023 Mar 30;186(7):1309-1327. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.008.

72. Yi J, Miller AT, Archambault AS, et al. Antigen-specific depletion of CD4+ T cells by CAR T cells reveals distinct roles of higher- and lower-affinity TCRs during autoimmunity. *Sci Immunol*. 2022 Oct 14;7(76):eabo0777. doi: 10.1126/sciimmunol.abo0777.

73. Namini MS, Daneshimehr F, Beheshtizadeh N, et al. Cell-free therapy based on extracellular vesicles: a promising therapeutic strategy for peripheral nerve injury. *Stem Cell Res Ther*. 2023 Sep 19;14(1):254. doi: 10.1186/s13287-023-03467-5.

74. Kidd GJ, Ohno N, Trapp BD. Biology of Schwann cells. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:55-79. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00005-9.

75. Yi S, Yuan Y, Chen Q, et al. Regulation of Schwann cell proliferation and migration by miR-1 targeting brain-derived neurotrophic factor after peripheral nerve injury. *Sci Rep*. 2016 Jul 6;6:29121. doi: 10.1038/srep29121.

76. López-Leal R, Díaz-Viraqué F, Catalán RJ, et al. Schwann cell reprogramming into repair cells increases miRNA-21 expression in exosomes promoting axonal growth. *J Cell Sci*. 2020 Jun 15;133(12):jcs239004. doi: 10.1242/jcs.239004.

77. De Gregorio C, Diaz P, López-Leal R, Manque P, Court FA. Purification of Exosomes from Primary Schwann Cells, RNA Extraction, and Next-Generation Sequencing of Exosomal RNAs. *Methods Mol Biol*. 2018;1739:299-315. doi: 10.1007/978-1-4939-7649-2_19.

78. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.

79. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Mar;4(2):159-69. doi: 10.1016/j.msard.2015.01.005.

Отримано/Received 01.09.2023

Рецензовано/Revised 12.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2023 ■

Information about authors

Fedir Hladkykh, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; phone: +380 (99) 782-78-72; https://orcid.org/0000-0001-7924-4048

Relationship with academic programs, plans and themes. The article is a fragment of the planned research project of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine "Peculiarities of the course of destructive inflammatory and reparative processes affected by low temperatures and cryoextracts of organs of mammals", state registration number 0121U113328, code: 2.2.6.147, period for performance: 2022–2026, led by Acting Head of Experimental Cryomedicine Department, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

Prospects for further research. The results of the conducted patent information search indicate the perspective of researching the effectiveness of cell-free biological therapy in remyelination as an innovative treatment strategy for patients with multiple sclerosis.

Conflict of interest. The author of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Information about funding. The work is financed by the Ministry of Health of Ukraine as part of the scientific research work of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine.

F.V. Hladkykh

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The role of autoimmune processes in demyelinating diseases of the nervous system: focus on multiple sclerosis

Abstract. Background. Demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) are a heterogeneous group of disorders characterized by a damage to the myelin sheath of nerve cell axons. Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic inflammatory demyelinating disease of the CNS affecting more than 2.9 million people worldwide. The purpose was to summarize current information about the features of the immunopathogenesis of multiple sclerosis according to the data from open sources of information.

Materials and methods. The selection of publications covering the features of the immunopathogenesis of multiple sclerosis was carried out in the PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases using the following keywords: multiple sclerosis, demyelinating diseases, neurodegeneration, oligodendrocytes. **Results.** The course of MS has three successive phases/forms known as relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive. Abnormalities of immune mechanisms are proposed as protagonists of the pathogenesis of MS. Autoreactive myelin-specific lymphocytes are activated outside the CNS, they cross the blood-brain barrier and form

new inflammatory demyelinating lesions. The myelinating oligodendrocyte is a target during the adaptive immune response in MS. The inflammatory reaction in the brain of patients with progressive MS is observed mainly in the large connective tissues of the meninges and the periventricular space. Treatment of MS can be divided into three categories: treatment of acute relapse, disease-modifying treatment, and symptomatic treatment. **Conclusions.** On the T cell side, both hel-per (CD4+) and cytotoxic (CD8+) T cells are involved in the CNS damage in MS. Peripherally activated subsets of T cells (CD4+ Th1 and Th17, CD8+) migrate through the blood-brain barrier and activate B-cells and macrophages, which causes a neuroinflammatory reaction and leads to demyelination and neurodegeneration in the CNS. Oligodendrocyte progenitor cells, which are widely distributed throughout the CNS, mediate myelination and remyelination. One of the desired features of new methods for treating MS is the restoration of antigen-specific tolerance.

Keywords: autoimmune pathology; demyelinating diseases; multiple sclerosis; neurodegeneration; oligodendrocytes; cell-free biological agents