

## ДВОЙНАЯ РОЛЬ МИКРОГЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

**Арсакханова Гайна Абдулаевна**

К.м.н., доцент, Чеченский государственный  
университет  
qistoloqiya58@mail.ru

### THE DUAL ROLE OF MICROGLIA IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

**G. Arsakhanova**

*Summary.* Microglial cells of the Central nervous system (CNS) belong to the innate resident immune system of the brain, responsible for the physiological functioning of neurons, local immune response to injury or infection and play an important role in both healthy and pathologically altered brain and spinal cord. Microglia account for up to 10% of the total number of glial cells in the brain. Microglia is a unique type of CNS cell that has broad functional activity. It is a kind of hybrid between white blood cells, which perform immune functions, and glial cells, whose role is to protect and support neurons in the CNS. The immunological competence of microglia differs from that of peripheral leukocytes in that microglial immune functions are controlled by inhibitory factors of neurons.

Rio Hortega discovered and described microglia as a unique type of cell in the CNS with elongated processes from both poles of the cell. Under the conditions of homeostasis, the CNS microglia controls microenvironments and detects abnormalities in the work of neurons and other nerve cells, signs of traumatic or infectious damage to the brain parenchyma. This phenotype of microglia is called "resting", inactive, has branched mobile processes, although the cell body itself is in a fixed state. The presence of such a structure allows the microglia to constantly and quickly reorganize the processes for effective scanning of the microenvironment, while the cell body remains stationary so as not to disturb the local neural circuits. The role of microglia as an "observer" and its reaction to pathological situations is its most characteristic function. After activation, the microglia undergoes significant morphological changes, the processes decrease and disappear, and the cells themselves acquire an amoebic shape. There are also radical changes in gene activation and synthesis of regulatory molecules and receptors. These changes are extremely heterogeneous, since activated microglia can acquire different phenotypic traits.

*Keywords:* microglia, sclerosis, neurogenic diseases, neuralgia.

*Аннотация.* Микроглиальные клетки центральной нервной системы (ЦНС) относятся к врожденной резидентной иммунной системе мозга, отвечающих за физиологическое функционирование нейронов, местный иммунный ответ на травму или инфекцию и играют важную роль как в здоровом, так и в патологически измененном головном и спинном мозге. На долю микроглии приходится до 10% от общей численности глиальных клеток в головном мозге. Микроглия — это уникальный тип клеток ЦНС, который обладает широкой функциональной активностью. Это своеобразный гибрид между белыми клетками крови, которые выполняют иммунные функции, и глиальными клетками, роль которых заключается в защите и поддержке нейронов в ЦНС. Иммунологическая компетентность микроглии отличается от таковой с периферическими лейкоцитами тем, что микроглиальные иммунные функции контролируются тормозными факторами нейронов.

Рио-Хортега открыл и описал микроглию как уникальный тип клеток в ЦНС с удлинёнными отростками от обоих полюсов клетки. По условиям гомеостаза ЦНС микроглия контролирует микроокружения и выявляет отклонения в работе нейронов и других нервных клеток, признаки травматического или инфекционного повреждения паренхимы мозга. Этот фенотип микроглии называется «отдыхающим», неактивным, имеет разветвленные подвижные отростки, хотя само тело клетки находится в фиксированном состоянии. Наличие такой структуры дает возможность микроглии постоянно и быстро реорганизовывать отростки для эффективного сканирования микросреды, тогда как тело клетки остается неподвижным, чтобы не нарушать локальные нейронные цепи. Роль микроглии как «наблюдателя» и ее реакции на патологические ситуации является наиболее характерной ее функцией. После активации микроглия претерпевает значительные морфологические изменения, уменьшаются и исчезают отростки, а сами клетки приобретают амебообразную форму. Также происходят радикальные изменения в активации генов и синтезе регуляторных молекул и рецепторов. Эти изменения чрезвычайно гетерогенные, поскольку активированная микроглия может приобретать различных фенотипических признаков.

*Ключевые слова:* микроглия, склероз, нейрогенные заболевания, невралгия.

**Ф**енотипы сначала классифицировали макрофаги на М1 (классически активированные, провоспалительные) и М2 (альтернативно активированные, противовоспалительные) [1, с. 1117]. М1-микроглия синтезирует провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), активные формы кислорода или азота (АФК/АФА) [2, с. 7924; 3, с. 3018]. Этот фенотип наблюдают при активации интерфероном- $\gamma$  или микробными антигенами, например, липополисахаридом (ЛПС) [3, с. 3022]. Провоспалительные медиаторы, которые секретируются М1-микроглией, нужны для борьбы с инфекцией или ростом опухоли, но они могут быть причиной вторичного повреждения нейронов. М2-микроглиальные клетки первоначально были описаны как активированные ИЛ-4, которые вызывали различные противовоспалительные реакции [3, с. 3019]. Эти клетки оказались гетерогенными и были распределены на М2а, М2б и М2с-типа [3, с. 3020]. Клетки М2а, которые индуцируют ИЛ-4 и ИЛ-13, вызывают угнетение синтеза провоспалительных медиаторов, а также усиливают экспрессию на микроглии рецепторов-мусорщиков, стимулируют синтез факторов, которые обеспечивают сигналы для восстановления нейронов, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 и аргиназа-1 (АРГ-1), которые считают типичным маркером М2 клеток. Активация М2б микроглии происходит через толл-подобный рецептор TLR-4 с помощью стимуляции некоторыми агентами, такими как ЛПС или ИЛ-1 $\beta$ . М2б-клетки стимулируются ИЛ-10 и трансформирующим фактором роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и продуцируют большое количество ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , а также ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, которые являются провоспалительными цитокинами [4, с. 3301]. В последнее время выяснилось, что деление на М1 — и М2-клетки являются упрощенным [4, с. 3303].

Микроглия чувствительна к действию широкого спектра стимулов, в частности к аутоиммунному повреждению, инфекции, ишемии, токсическим воздействиям и травмам [2, с. 7929; 3, с. 3020; 5, с. 78]. Она распознает большое количество молекулярных структур, таких как гликолипиды, липопротеины, нуклеотиды, пептиды [4, с. 3305; 6, с. 59], аномально синтезированы модифицированные или агрегированные белки (например, А $\beta$ ).

Воспалительные цитокины и поврежденные нейроны — самые сильные индукторы активации микроглии [1, с. 1117; 3, с. 3023]. В зависимости от стимулов микроглия подвергается различным активационным фенотипическим изменениям [1, с. 1121; 3, с. 3019; 5, с. 90]: а) классической активации М1 клеток, которая может ассоциироваться с цитотоксичностью, б) альтернативной фагоцитарной/нейропротекторной активации М2-клеток [3, с. 3018], в) регуляторной активации [7, с. 1175].

Таким образом, активированная микроглия может иметь различные фенотипические признаки, которые характеризуются экспрессией новых рецепторов и синтезом токсичных молекул и цитокинов.

Микроглия активируется почти при всех заболеваниях ЦНС [2, с. 7929; 7, с. 1177; 10, с. 753], синтезируя и выделяя широкий спектр воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, цитокины [2, с. 7924; 3, с. 3017; 5, с. 91], хемокины, АФК, оксид азота (NO), небольшие метаболиты, протеазы (например,  $\alpha$ -антихимотрипсин и  $\alpha$ -антитрипсин), воспалительные маркеры (например, амилоид Р и С-реактивный белок [3, с. 3018; 4, с. 3304; 9, с. 285]). Эти воспалительные медиаторы регулируют врожденный иммунную защиту и в значительной степени влияют на свойства олигодендроцитов, нейронов, изменяют синаптическую передачу [4, с. 3305; 5, с. 93]. Кроме того, микроглия может индуцировать повреждение нейронов, особенно при сильной или длительной стимуляции [3, с. 3021; 6, с. 61]. Фактически, цитотоксическое активация микроглии сопровождается гибелью и уменьшением количества нейронов, снижением когнитивных и поведенческих функций мозга [7, с. 1175]. Критические медиаторы оксидативного стресса, нейровоспаления и нейродегенеративные изменения модифицируются окислительно-восстановительным балансом в организме и микроглией [5, с. 93; 8, с. 119].

Оксидативный стресс, возникающий в случае изменения соотношения между производством и детоксикацией АФК, дополнительно увеличивает синтез воспалительных цитокинов, образуя порочный круг [56 с. 94], и влияет на поддержание клеточного гомеостаза и выживание клеток [7, с. 1177]. Физиологический уровень АФК при нормальном функционировании микроглии нужен для таких процессов, как нейрональная сигнализация, память и центральный гомеостаз [13, с. 2408], тогда как перепроизводство АФК вызывает оксидативный стресс, что приводит к дисфункции нейронов и нейротоксичности. Активация фагоцитарной NADPH-оксидазы (NOX2) в микроглии, которая синтезирует АФК, играет ведущую роль в нейровоспалительном и фагоцитарном действии, но также способна вызвать гибель нейронов при некоторых патологических состояниях [5, с. 97].

Активированная микроглия может привести к нейродегенерации и нейропротекции при многих заболеваниях ЦНС, особенно при рассеянном склерозе (РС). Основные механизмы демиелинизации и дегенерации при этом заболевании остаются недостаточно изученными. Независимо от формы РС, активация микроглии является характерным признаком болезни. Хотя ранние патологические клеточные события при РС невозможно распознать, показано, что узелки микроглии обнаруживаются в нормальной неповрежденной белом веществе

мозга, что может быть одним из ранних событий в развитии РС [13, с. 2409]. Выявлено, что при этих «превентивных» поражениях белого вещества экспрессируется NADPH-оксидаза, а микроглия в этих кластерах, вероятно, участвует в производстве токсичных АФК, которые могут вызвать повреждение аксонов и нейронов [6, с. 68]. По данным аутопсии, на поздних стадиях РС выявлена связь между общим воспалением, наличием микроглии/макрофагов и повреждением аксонов, особенно на прогрессивной стадии болезни, что указывает на то, что одно не работает без другого [11, с. 1637].

Микроглиальные клетки повреждают аксоны при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ), который вызывается развитием аутоиммунной системной реакции к антигенам мозга. Показано, что ингибирование активации микроглии ослабляет тяжесть ЕАЕ. [11, с. 1638].

Поступления моноцитов/макрофагов из крови в ЦНС — еще один характерный признак РС. Вместе с микроглией моноциты / макрофаги вызывают демиелинизацию и разрушение аксонов. Обычно моноциты не поступают в ЦНС, но в патологических условиях они способны преодолеть гематоэнцефалический барьер и мигрировать в зоны повреждения мозговой ткани [11, с. 1640]. Поступление моноцитов из крови в область повреждения мозга зависит от хемокинового рецептора 2 типа (CCR-2). На модели аутоиммунной демиелинизации (ЕАЕ) выявлено, что инфильтрация ЦНС моноцитами коррелирует с прогрессированием заболевания в стадии паралича. Когда мышам с ЕАЕ трансплантировали моноциты периферической крови или костного мозга животных с дефицитом CCR-2, то у них развивался слабо выраженный ЕАЕ с незначительным функциональным дефицитом [2, с. 7929]. Микроглия экспрессирует лиганд для CCR-2, моноцитарный хемоаттрактантный пептид-1 (MCP-1 / CCL-2). Экспрессия этого хемокина была увеличена в мозге животных с различными моделями демиелинизации, а также в мозге человека с РС [5, с. 94; 6, с. 67]

Обнаружено, что синтезированный микроглией и астроцитами CCL-2 отвечает за направление миграции лейкоцитов в участки повреждения аксонов. У мышей с дефицитом CCR-2 хирургическое повреждение аксонов не приводило к накоплению макрофагов и Т-клеток в месте травмы [12, с. 403]. CCL-2 также может активировать микроглию независимо от уровня ПРО — или противовоспалительных цитокинов [12, с. 409]. Это может иметь неблагоприятные последствия при РС/ЕАЕ, поскольку привлечение лейкоцитов и макрофагов в очаг повреждения, а также дальнейшая активация микроглии могут вызвать повреждения как аксонов, так и нейронов. Уровень синтеза микроглией CCL-2 коррелировал с выраженностью рецидивов ЕАЕ, а ККЛ-2-блокирующие ан-

титела тормозили развитие ЕАЕ [4, с. 3305]. Есть данные о том, что нейротоксическое действие микроглии может происходить без участия клеток крови. Так, на модели индуцированного токсинами демиелинизации у мышей показано, что периферические моноциты крови, лишены CCR-2, способны проникать в ЦНС, но это не влияло на процессы демиелинизации или ремиелинизации [14, с. 1177].

Следовательно, активированные микроглиальные клетки способны активно участвовать самостоятельно или вместе с моноцитами и другими иммунными клетками крови в процессах демиелинизации как у больных с РС, так и у животных с ЕАЕ. Вовлечение в этот процесс иммунных клеток крови можно трактовать по-разному: это факторы, отягощающие течение РС и приводящие к развитию обострения или первично прогрессивного течения заболевания, так же, как и факторы, которые вызывают нейропротекцию и ремиелинизацию, возможно за счет трансформации моноцитов в M2-фенотип, который обладает регенеративным потенциалом.

При РС можно выделить как минимум три варианта демиелинизации:

1. причиненный только активированными клетками микроглии,
2. вызванную совместно микроглией, иммунными клетками крови и аутоантителами,
3. обусловленную первично системными аутоиммунными реакциями с последующей активацией микроглии. Это свидетельствует о многообразии проявления местных и системных иммунных реакций при РС, чем можно объяснить клинические формы течения РС [13, с. 2411]. Подробнее исследование этих процессов с определением молекулярно-клеточных механизмов демиелинизации позволит разработать новые препараты и методы лечения РС и прогнозирования его последствий.

Микроглия как центральный участник воспаления в ЦНС влияет не только на нейродегенеративный процесс. В некоторых обстоятельствах воспалительные функции микроглии полезны для защиты от инфекции и могут способствовать нейропротекции. Нейрозащитный потенциал микроглии рассматривают как «обоюдоострый меч» в различных сценариях [11, с. 1642]. Кроме того, клетки микроглии могут приобретать нейропротективный M2-фенотип, который выделяет противовоспалительные цитокины и факторы роста. Иногда провоспалительные факторы, секретируемые микроглией, способствуют регенерации и выживанию нейронов. Показано, что высвобождение ФНО- $\alpha$  из микроглии культуры клеток гиппокампа необходимо для защиты нейронов от эксайтотоксичности, тогда как отсутствие

микроглии и наличие антител, нейтрализующих ФНО- $\alpha$ , значительно увеличивали гибель нейронов [13, с. 2410]. ФНО- $\alpha$  выполняет репаративную функцию в условиях демиелинизации при РС.

Показано, что у мышей, которые не имели ФНО- $\alpha$ , после демиелинизации, вызванной купризоном, который токсичен для олигодендроцитов, наблюдалась отсроченная ремиелинизация в отличие от мышей дикого типа [3, с. 3019]. Нарушения в процессе ремиелинизации было обусловлено уменьшением пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов и количества зрелых олигодендроцитов, способных к миелинизации [3, с. 3023]. Аналогичные результаты получены в исследовании ИЛ-1 $\beta$ -дефицитными мышами. Показано, что, когда ИЛ-1 $\beta$ -мышам давали купризон, ремиелинизация резко снижалась по сравнению с мышами дикого типа [13, с. 2409]. Это уменьшение ремиелинизации было связано с неспособностью к дифференциации предшественников олигодендроцитов в миелинсинтезирующие зрелые олигодендроциты.

Как обсуждалось ранее, микроглия способна выделять противовоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\beta$  и ИЛ-10, которые подавляют провоспалительные реакции. ИЛ-10 и ТФР- $\beta$  оказывают ингибирующее действие на синтез АФК / АФА, которые могут вызвать повреждение нейронов [10, с. 755]. На модели ЕАЕ показано, что у мышей с дефицитом ИЛ-10 развивается тяжелое заболевание по сравнению с животными с нормальным синтезом этого цитокина, что свидетельствует о важной роли ИЛ-10 в ограничении воспаления в ЦНС [6, с. 63]. Кроме того, ИЛ-10 может обеспечить нейротрофическую поддержку поврежденным нейронам. Он вызывал синтез астроцитами нейротрофических факторов [10, с. 756; 3, с. 3019; 6, с. 69]. ТФР- $\beta$ 1 также обнаруживает нейропротекторные механизмы при ЕАЕ и РС. Он способствует выживанию нейронов при индуцированной каиновой кислотой эксайтотоксичности. Зарегистрировано увеличение количества ТФР- $\beta$ 1 в мозге, индуцированное введением ЛПС перед инъекцией каиновой кислоты [9, с. 287]. Этот защитный эффект предыдущего введения ЛПС может быть отменен при блокировании

ТФР- $\beta$ 1 специфическими антителами [9, с. 288]. Нейропротекторные функции провоспалительных и противовоспалительных факторов, выделяемых из микроглии, свидетельствуют о сложности микроглиальных активаций, наличии различных фенотипов микроглии, которые могут стимулироваться многими сигналами. Микроглия также может продуцировать различные нейротрофические факторы, такие как нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофический фактор линии глиальных клеток (GDNF) и фактор роста нервов (NGF), которые рассматривают как нейропротективные [10, с. 756].

Факторы, синтезируемые активированными микроглиальными клетками, могут способствовать нейродегенерации или нейропротекции при различной патологии ЦНС, в частности при РС, что указывает на двойную роль микроглии. Обычно провоспалительные цитокины и реактивные формы кислорода / азота вызывают демиелинизацию и повреждение нейронов, а хемокиновый лиганд 2 (CCL-2) вовлекает в очаг повреждения иммунные клетки, которые могут обусловить дальнейшую демиелинизацию и повреждение нейронов. Кроме того, усиление экспрессии МНС II-антигенов на микроглии с оказывает эффективному представлению аутоантигенов дендритным клеткам и может привести к активации специфических Т-клеток. С другой стороны, нейропротекторные факторы, синтезируемые микроглией, тормозят провоспалительные реакции, стимулируют ремиелинизацию и активируют ее фагоцитарную активность, что позволяет очищать мозг от мертвых клеток, миелиновых фрагментов, агрегированных белков и тому подобное. Это подтверждает сложность микроглиальной активации, а также указывает на наличие определенных фенотипов микроглии, которые могут стимулироваться различными сигналами. В процессах демиелинизации и ремиелинизации при РС активированные микроглиальные клетки могут участвовать самостоятельно или вместе с моноцитами и другими иммунными клетками крови, что свидетельствует о наличии нескольких вариантов этих процессов как у больных с РС, так и у животных с ЕАЕ, различных проявлений местных и системных иммунных реакций при РС, чем можно объяснить причины и существование различных клинических форм РС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Block M. L., Hong J. S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism // Prog. Neurobiol. 2005. Vol. 76.

6. Block M. L., Zecca L., Hong J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Neurosci.* 2007. Vol. 8. doi: 10.1038/nrn2038.
7. Boche D., Cunningham C., Gauldie J., Perry V. H. Transforming growth factor- $\beta$  1-mediated neuroprotection against excitotoxic injury in vivo // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003. Vol. 23.
8. Brodie C. Differential effects of Th1 and Th2 derived cytokines on NGF synthesis by mouse astrocytes // *FEBS Lett.* 1996. Vol. 394.
9. Colton C. A., Gilbert D. L. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia // *FEBS Lett.* 1987. Vol. 223.
10. Davalos D., Grutzendler J., Yang G. et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8.
11. 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.
12. Di Filippo M., Sarchielli P., Picconi B., Calabresi P. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immunecentred, therapeutic approach to neurological disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* 2008. Vol. 29.
13. 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.
14. 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).
15. 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.
16. Gordon S. Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3.
17. Hanisch U. K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain // *Nat. Neurosci.* 2007. Vol. 10.

© Арсаханова Гайна Абдулаевна (qistoloqija58@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Чеченский государственный университет