

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦНС

Амиркулова Ф.Дж

Научный руководитель:

Турсунметов И.Р.

Ташкентская Медицинская Академия

Аннотация.

В данной обзорной статье представлен углубленный анализ клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в ремиелинизации центральной нервной системы (ЦНС), с особым акцентом на роль прогениторных олигодендроцитов (ПОЦ). Обсуждается, как травмы и заболевания нарушают целостность миелина, описывается регуляторное влияние GPR17, микроглии и цитокинов, таких как IL-4, а также исследуются структурные изменения, выявляемые с помощью передовых методов визуализации. Статья также рассматривает современные терапевтические стратегии и проблемы, связанные с достижением эффективного восстановления миелина. Миелинизация необходима для быстрой аксоплазматической проводимости и эффективного взаимодействия между различными областями центральной нервной системы (ЦНС). Травматические повреждения и демиелинизирующие заболевания нарушают этот критический процесс, приводя к функциональным нарушениям. В статье представлен интегративный обзор последних молекулярных данных о биологии прогениторных олигодендроцитов (ПОЦ), их роли в ремиелинизации и терапевтических стратегиях, направленных на их регуляцию с помощью генетических, фармакологических и клеточных подходов. Анализ акцентирует внимание на последних открытиях, касающихся сигнализации GPR17, взаимодействия с микроглией, репарации, опосредованной IL-4, и влияния глиальной рубцовой ткани на дифференцировку ПОЦ.

Введение.

Олигодендроциты — это миелинизирующие клетки ЦНС, и их правильное функционирование жизненно важно для активности нейронов и целостности аксонов. Нарушение миелинизации связано с широким спектром неврологических и психиатрических заболеваний, включая рассеянный склероз (РС), инсульт, шизофрению, депрессию, синдром Дауна и аутизм. В основе потенциала ремиелинизации лежат прогениторные олигодендроциты (ПОЦ), являющиеся основным источником новых олигодендроцитов. Понимание механизмов, регулирующих поведение ПОЦ как в норме, так и при болезни, имеет решающее значение для разработки эффективных терапий ремиелинизации.

В последние годы проведено множество исследований, посвящённых реакции ПОЦ на повреждения и тому, как местная микроокружение, включая глиальные клетки и внеклеточный матрикс, модулирует их способность к дифференцировке. Интегрированный взгляд на внутренние и внешние механизмы, управляющие функцией ПОЦ, предоставляет ценные сведения для выявления потенциальных терапевтических целей ремиелинизации ЦНС.

Пролиферация и дифференцировка ПОЦ после повреждения.

После повреждения ЦНС известно, что ПОЦ проходят временную пролиферацию и мигрируют к месту поражения. Однако, несмотря на их присутствие, эти клетки часто не дифференцируются в зрелые миелинизирующие олигодендроциты. Этот феномен особенно выражен при прогрессирующем РС, когда ремиелинизация недостаточна или отсутствует. Ключевым механизмом, лежащим в основе этого сбоя, является взаимодействие между внутренними сигнальными путями ПОЦ и внешними сигналами микроокружения поражения. Экспериментальные исследования моделей повреждения зрительного нерва показали, что ПОЦ входят в клеточный цикл и увеличиваются в количестве, но не инициируют терминальную дифференцировку, необходимую для

эффективной ремиелинизации. Этот блок дифференцировки повторяет особенности человеческих демиелинизирующих заболеваний и свидетельствует о вовлечении специфических молекулярных тормозов миелинизационной программы.

Роль GPR17 в регуляции ПОЦ.

GPR17 — это рецептор, связанный с белком G, который стал значимым модулятором развития ПОЦ. Исследования показали, что активация GPR17 в ПОЦ ухудшает их созревание. В моделях на животных удаление гена *Gpr17* усиливает ремиелинизацию *in vivo*, особенно при токсически вызванной фокальной демиелинизации в спинном мозге. Повышенный уровень фосфорилированного Erk1/2 в зонах поражения свидетельствует о том, что GPR17 может регулировать ремиелинизацию через сигнальный каскад Erk1/2. Как мембранный рецептор, GPR17 является перспективной фармакологической мишенью для стимулирования восстановления миелина при острых и хронических заболеваниях ЦНС. Дальнейшие исследования показали, что активация GPR17 влияет не только непосредственно на ПОЦ, но и регулирует их взаимодействие с другими типами глиальных клеток, включая микроглию. Этот рецептор, благодаря своей двойной роли в обнаружении повреждений и регуляции дифференцировки, является критическим узлом в сигнальной сети, определяющей исходы ремиелинизации.

Микроглия: хранители целостности миелина.

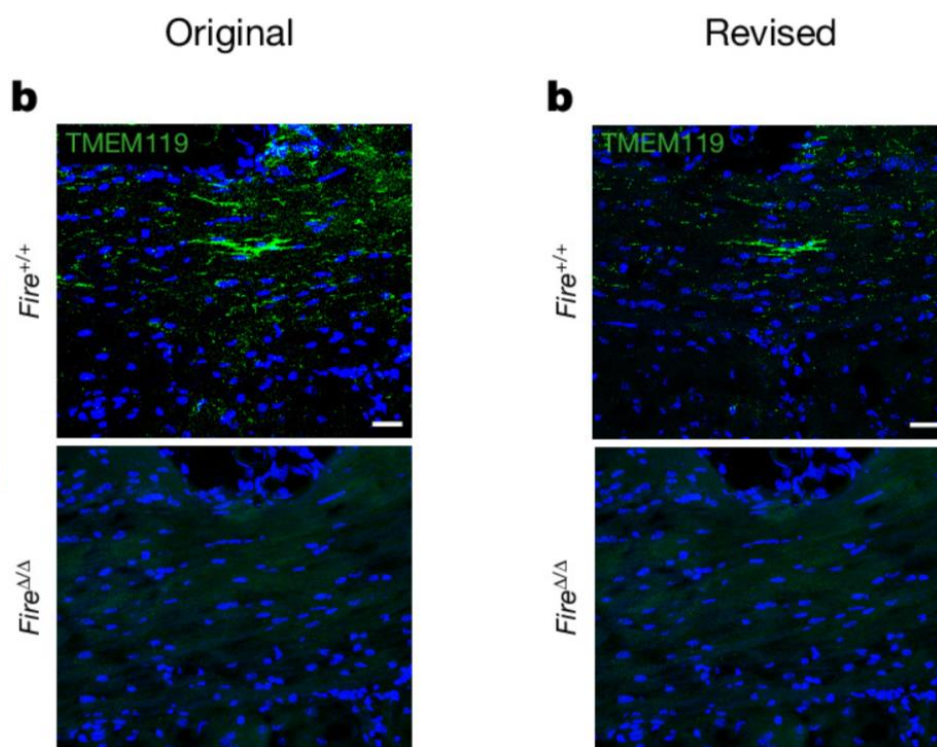
Микроглия, резидентные иммунные клетки ЦНС, играют ключевую роль в поддержании здоровья миелина. Хотя микроглия не обязательна на ранних этапах развития миелина, она необходима для регуляции роста миелина во взрослом возрасте, обеспечения структурной целостности и сохранения когнитивных функций. Отсутствие микроглии приводит к нарушению липидного обмена в миелинизирующих олигодендроцитах и последующей дегенерации миелина. Механизм связан с дисрегуляцией оси сигнальных

молекул TGF β 1-TGF β R1. Эти данные подчёркивают терапевтический потенциал нацеливания на активность микроглии при возрастных и нейродегенеративных заболеваниях.

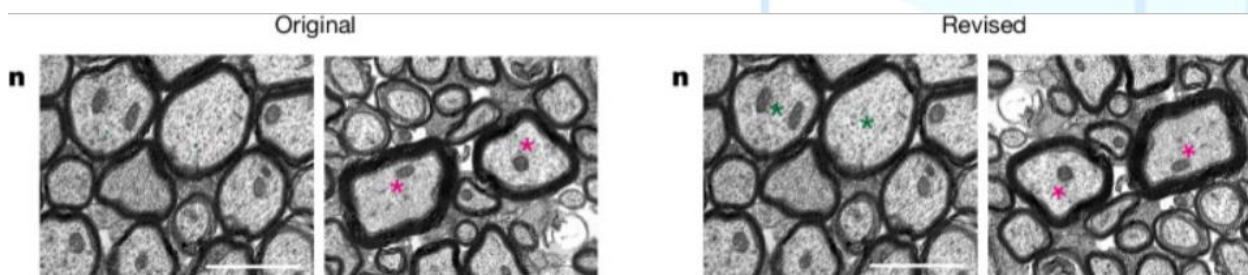
Последние данные показывают, что взаимодействие микроглии и ПОЦ динамично и взаимно. Микроглия может выделять факторы роста и цитокины, которые в зависимости от состояния активации либо стимулируют, либо подавляют дифференцировку ПОЦ. Стратегии, направленные на поляризацию микроглии в сторону регенеративного фенотипа, могут усилить ремиелинизацию.

Визуальные и ультраструктурные доказательства дефицита миелинизации.

Электронная микроскопия выявляет чёткие различия между здоровыми и аномальными аксонами в моделях демиелинизации. Изображения с сравнением мышей Fire $^{+/+}$ (дикого типа) и Fire Δ/Δ (мутации) показывают снижение экспрессии маркера микроглии TMEM119 и аномалии миелина. Корректировки в данных визуализации улучшили различимость здоровых (зелёные звёздочки) и аномальных (розовые звёздочки) аксонов. Эти визуальные данные подтверждают молекулярные находки, связывающие генетическую модуляцию со структурными изменениями в миелинизации ЦНС.



Ультраструктурные изменения коррелируют с нарушениями проводимости и функциональными дефицитами. Количественная морфометрия диаметра аксона, толщины миелина и g-коэффициентов служит надежными метриками для оценки терапевтических вмешательств.



Проблемы и ограничения эндогенной ремиелинизации.

Потеря олигодендроцитов после травматических повреждений ЦНС ведёт к значительной демиелинизации. К сожалению, эндогенные механизмы восстановления часто недостаточны, особенно у взрослых. Барьерами являются глиальные рубцы — образованные реактивными астроцитами, микроглией и отложениями внеклеточного матрикса — которые препятствуют миграции и дифференцировке ПОЦ. Хотя эти рубцы ограничивают распространение

поражения, они также препятствуют эффективной регенерации ткани. Поэтому терапевтические стратегии сейчас нацелены на модуляцию глиальной среды с целью поддержки нейропротективного и промиелинизирующего состояния. Двойственная роль глиального рубца — как защитника и ингибитора — делает его сложной мишенью. Недавние исследования изучают матрикс-деградирующие ферменты, противовоспалительные препараты и генные технологии для перестройки этой среды. Важно сохранить полезные свойства рубца, снижая при этом его ингибирующее влияние.

Терапевтические стратегии: фармакология и клеточные подходы.

Современные стратегии ремиелинизации включают малые молекулы, РНК-интерференцию (РНКи) и моноклональные антитела, нацеленные на ключевые сигнальные компоненты. Клеточные заместительные терапии для пополнения олигодендроцитов и ПОЦ показали перспективу в доклинических моделях. Среди них особое внимание уделяется модуляции сигнального пути IL-4. Интраназальное введение наночастиц IL-4 после инсульта улучшает целостность белого вещества и снижает сенсорные и когнитивные нарушения у мышей. Гистологический и визуализационный анализ подтверждает усиление ремиелинизации через механизм с участием активации PPAR γ . Эти данные предлагают IL-4 как мощный регенеративный агент, выходящий за рамки иммуномодуляции.

Дополнительную поддержку предоставляют ex vivo модели, демонстрирующие селективное усиление дифференцировки олигодендроцитов под воздействием IL-4, независимо от активации периферических лимфоцитов. Условные нокауты, нацеленные на путь PPAR γ в ПОЦ, установили прямую роль этой оси в содействии ремонту. Эти результаты стимулируют дальнейшие исследования цитокиновых терапий для заболеваний белого вещества.

Заключение.

Усиление ремиелинизации в ЦНС требует многоаспектного подхода, нацеленного как на внутренние сигнальные пути ПОЦ, так и на внешние регуляторные среды. Достижения в понимании сигнализации GPR17, функций микроглии и цитокин-опосредованной регенерации создают богатую платформу для трансляционных терапий. Комбинируя молекулярные знания с инновационными методами доставки, такими как введение цитокинов на основе наночастиц, будущие клинические вмешательства могут успешно восстанавливать миелин и улучшать неврологическую функцию при повреждениях и заболеваниях ЦНС. Дальнейшие исследования должны сосредоточиться на интеграции мультимодальных терапевтических стратегий, сочета

Список литературы.

1. Dimou, L., & Gallo, V. (2015). The diversity of oligodendrocyte progenitor cells and their roles in CNS remyelination. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 409-422.
2. Lecca, D., et al. (2016). GPR17 receptor signaling regulates oligodendrocyte differentiation and remyelination after CNS injury. *Journal of Neuroscience*, 36(45), 11455-11466.
3. Hammond, T. R., et al. (2019). Microglia maintain myelin integrity through TGF β 1-TGF β R1 signaling in adult CNS. *Nature Neuroscience*, 22(12), 1690-1700.
4. Miron, V. E., et al. (2013). Microglia polarization influences oligodendrocyte differentiation and remyelination. *Nature Neuroscience*, 16(9), 1211-1218.
5. Chen, S., et al. (2020). IL-4 nanoparticle treatment promotes remyelination via PPAR γ activation in mouse stroke models. *Brain, Behavior, and Immunity*, 85, 72-83.
6. Smith, K. J., & Lassmann, H. (2002). The role of oligodendrocytes and demyelination in multiple sclerosis. *Brain Pathology*, 12(1), 15-29.
7. Franklin, R. J. M., & Ffrench-Constant, C. (2017). Regenerating CNS myelin — from mechanisms to experimental medicines. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 753-769.

8. Zuchero, J. B., & Barres, B. A. (2013). Glial contributions to myelin formation and maintenance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(1), a020479.