

## РОЛЬ МІКРОГЛІЇ В РОЗВИТКУ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Ткаченко Сергій Сергійович,**

к.мед.н., доцент

**Гуревич Євгенія Олегівна,**

студент

ДЗ «Дніпровський державний медичний університет»

м. Дніпро, Україна

**Анотація:** У даній роботі було проаналізовано роль мікроглії у розвитку нейродегенеративних захворювань. Встановлено, що мікроглія є ключовим елементом нейроімунної відповіді, яка підтримує гомеостаз у здоровому мозку, але при хронічному запаленні може спричинити прогресування нейродегенерації. Сучасні терапевтичні підходи, такі як інгібітори прозапальних цитокінів та пробіотики, відкривають нові можливості для ефективного лікування нейродегенеративних захворювань.

**Ключові слова:** мікроглія, нейродегенеративні захворювання, запалення, цитокіни.

Мікроглія центральної нервової системи підтримує гомеостаз, виконує нейропротекторну та регенераторну функції, функції імунного нагляду, фагоцитозу та регуляції запальних процесів. Проте її хронічна активація може спричинити розвиток нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера, Паркінсона, розсіяного та аміотрофічного склерозу. Вивчення механізмів впливу мікроглії є ключовим для розробки ефективних терапевтичних стратегій [1, 2].

Метою роботи є з'ясування ролі мікроглії у розвитку нейродегенеративних захворювань, аналіз механізмів її активації та оцінка потенційних методів модуляції її функції. [3].

Робота ґрунтується на аналізі сучасних наукових публікацій, отриманих із баз даних PubMed, Nature, The Lancet Neurology та Science, та присвячених запальним процесам у ЦНС, їхньому впливу на нейрони, а також терапевтичним методам впливу на мікроглію для уповільнення нейродегенерації.

Функціонування мікроглії є неоднозначним: у нормальних умовах вона виконує захисну роль, але в разі хронічного запалення її активність може стати патологічною. Так, при хворобі Альцгеймера мікроглія починає взаємодіяти з амілоїдними бляшками, спочатку намагаючись їх усунути. Проте за умов постійної стимуляції вона переходить у хронічно активований стан, що супроводжується виділенням запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), які підтримують запалення та сприяють загибелі нейронів. Це, у свою чергу, спричиняє загибель нейронів і пришвидшує когнітивне погіршення [4].

Аналогічний механізм спостерігається при хворобі Паркінсона. Агрегати  $\alpha$ -синуклеїну, що накопичуються в дофамінергічних нейронах, стимулюють мікроглію до вироблення прозапальних молекул, зокрема простагландинів

(PGE2), інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6, фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) та оксиду азоту (NO), що викликають оксидативний стрес і запалення в мозку. Внаслідок цього відбувається поступова дегенерація дофамінергічних нейронів, що призводить до моторних порушень, таких як ригідність м'язів, тремор, брадикінезія (уповільнення рухів) та постуральна нестабільність, що значно ускладнює рухову активність пацієнта [5]. При розсіяному склерозі мікроглія безпосередньо бере участь у процесах демієлінізації – вона атакує мієлінову оболонку нервових волокон, що спричиняє порушення проведення нервових імпульсів і розвиток неврологічного дефіциту [6].

Останні дослідження виявили, що мікроглія може перебувати в різних функціональних станах – прозапальному (M1) та протизапальному (M2). У здоровому мозку між цими станами зберігається динамічний баланс, однак у

разі нейродегенерації активність M1 переважає, що підтримує хронічне запалення [7]. Крім того, взаємодія мікроглії з патологічними білками, такими як тау-протеїн та  $\beta$ -амілоїд, посилює її нейротоксичну активність [8]. Так, тау-протеїн при хворобі Альцгеймера зазнає гіперфосфорилування, що сприяє утворенню нейрофібрилярних клубків. Це активує мікроглію, що, своєю чергою, стимулює запальні шляхи, включаючи каскад NF- $\kappa$ B, який ще більше підсилює нейродегенерацію [8]. Подібний механізм спостерігається і при хворобі Паркінсона, де  $\alpha$ -синуклеїн взаємодіє з мікроглією, сприяючи продукції активних форм кисню (ROS), що призводять до окислювального стресу та загибелі нейронів [8]. Згідно з дослідженнями, мікроглія може активуватися не лише у відповідь на патологічні білки, але й унаслідок змін у метаболізмі та окислювальному стресі. Нестача енергетичних ресурсів у клітинах мозку може спричинити перехід мікроглії у нейротоксичний стан, що ще більше посилює запалення [1]. Генетичні мутації, зокрема в генах TREM2 та CD33, можуть суттєво впливати на функціонування мікроглії. Так, мутації TREM2 знижують її здатність до фагоцитозу, що сприяє накопиченню патологічних білків у ЦНС [2]. Нещодавні дослідження показали, що стан кишкової мікробіоти має безпосередній вплив на активність мікроглії. Дисбіоз кишечника може провокувати системне запалення, що сприяє порушенню бар'єрної функції гематоенцефалічного бар'єра і, як наслідок, активації мікроглії [3, 7].

Метаболічні процеси мікроглії, зокрема гліколіз та окисне фосфорилування, зазнають значних змін при нейродегенеративних процесах. Існуючі дослідження показують, що при хронічному запаленні мікроглія переходить на гліколітичний метаболізм, що сприяє виробленню про-запальних цитокінів [9]. Це може бути важливою терапевтичною мішенню, оскільки корекція метаболізму мікроглії здатна зменшити її нейротоксичну активність [10]. Сучасні стратегії лікування нейродегенеративних захворювань все більше фокусуються на модуляції активності мікроглії. Одним із перспективних напрямків є застосування молекул, що блокують надмірну активацію мікроглії, зокрема антагоністів Toll-подібних рецепторів (TLR), що зменшують запальні

реакції [11]. Протизапальні агенти, такі як інгібітори TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , використовуються для зниження нейрозапалення [12]. Генна терапія, спрямована на зміну експресії генів мікроглії, дозволяє коригувати її реакцію на патологічні фактори [13]. Важливим напрямком досліджень є також взаємодія між мікробіотою кишечника та мозку, що може дати змогу впливати на запальні процеси через модифікацію дієти та введення специфічних пробіотиків [14].

**Висновок.** Мікроглія є ключовим елементом нейроімунної відповіді, яка підтримує гомеостаз у здоровому мозку, але при хронічному запаленні переходить у патологічно активований стан. Перспективними напрямками для майбутніх досліджень є модуляція активності мікроглії з метою відновлення її захисних функцій та запобігання хронічному нейрозапаленню, що відкривають нові можливості для ефективного лікування нейродегенеративних захворювань.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Salter, M. W., & Stevens, B. (2017). Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature*, 549(7672), 289-297. DOI: 10.1038/nature23662.
2. Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... & Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
3. Subramaniam, S. R., & Federoff, H. J. (2017). Targeting microglial activation states as a therapeutic avenue in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 176. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00176.
4. Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, 35, 441-468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
5. Ransohoff, R. M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 353(6301), 777-783. DOI: 10.1126/science.aag2590.
6. Perry, V. H., Nicoll, J. A. R., & Holmes, C. (2010). Microglia in

neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(4), 193-201. DOI:10.1038/nrneurol.2010.17.

7. Liddelow, S. A., & Barres, B. A. (2017). Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*, 46(6), 957-967. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006.

8. Keren-Shaul, H., Spinrad, A., Weiner, A., Matcovitch-Natan, O., Dvir-Szternfeld, R., Ulland, T. K., ... & Amit, I. (2017). A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell*, 169(7), 1276-1290. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.018.

9. Deczkowska, A., Keren-Shaul, H., Weiner, A., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2018). Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration. *Cell*, 173(5), 1073-1081. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.003.

10. Jha, M. K., Jo, M., Kim, J. H., & Suk, K. (2019). Microglia-astrocyte crosstalk: an intimate molecular conversation. *Neuroscience*, 405, 49-63. DOI:10.1016/j.neuroscience.2018.07.051.

11. Smith, J. A., Das, A., Ray, S. K., & Banik, N. L. (2012). Role of proinflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Research Bulletin*, 87(1), 10-20. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004.

12. Cherry, J. D., Olschowka, J. A., & O'Banion, M. K. (2014). Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 163. DOI: 10.3389/fnins.2014.00163.

13. Hanisch, U. K., & Kettenmann, H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1387-1394. DOI: 10.1038/nn1997.

14. Erny, D., Hrabé de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 18(7), 965-977. DOI: 10.1038/nn.4030.