

# Роль микроглии в патогенезе рассеянного склероза



Карчевская А.Е.<sup>1,2</sup>, Набиев Ш.Р.<sup>2</sup>, Оганесян И.Ю.<sup>2</sup>, Воскресенская О.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117485, Москва, ул. Бултерова, 5А; <sup>2</sup>Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

*Микроглия в настоящее время считается главным представителем миелоидных клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и выполняет ряд гомеостатических функций. В ответ на повреждающие воздействия и изменения в ЦНС микроглия активируется и может выполнять как нейровоспалительную, так и нейропротективную роль. Ряд исследований указывают на то, что хроническая активация микроглии способствует развитию демиелинизирующих заболеваний. В данном обзоре рассматривается вклад микроглии в развитие и прогрессирование рассеянного склероза, анализируются ее участие в процессе демиелинизации и потенциальные терапевтические подходы, направленные на модуляцию ее активности.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; микроглия; патогенез; нейровоспаление; биомаркеры; цереброспинальная жидкость.

**Контакты:** Анна Евгеньевна Карчевская; [anna.karchevsky@ihna.ru](mailto:anna.karchevsky@ihna.ru)

**Для цитирования:** Карчевская А.Е., Набиев Ш.Р., Оганесян И.Ю., Воскресенская О.Н. Роль микроглии в патогенезе рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2026;18(1):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-4-13>

## *The role of microglia in the pathogenesis of multiple sclerosis*

*Karchevskaya A.E.<sup>1,2</sup>, Nabiev Sh.R.<sup>2</sup>, Oganesyanyan I.Yu.<sup>2</sup>, Voskresenskaya O.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow;  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
<sup>1</sup>5A, Butlerova St., Moscow 117485, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

*Microglia are currently considered to be the main representatives of myeloid cells in the central nervous system (CNS) and perform a number of homeostatic functions. In response to damaging effects and changes in the CNS, microglia are activated and can perform both neuroinflammatory and neuroprotective roles. A number of studies indicate that chronic activation of microglia contributes to the development of demyelinating diseases. This review examines the contribution of microglia to the development and progression of multiple sclerosis, analyses its involvement in the demyelination process, and discusses potential therapeutic approaches aimed at modulating its activity.*

**Keywords:** multiple sclerosis; microglia; pathogenesis; neuroinflammation; biomarkers; cerebrospinal fluid.

**Contact:** Anna Yevgenyevna Karchevskaya; [anna.karchevsky@ihna.ru](mailto:anna.karchevsky@ihna.ru)

**For citations:** Karchevskaya AE, Nabiev ShR, Oganesyanyan IYu, Voskresenskaya ON. The role of microglia in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(1):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-4-13>

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Исторически иммунопатогенез РС связывают с aberrантной функцией адаптивного звена иммунитета, которое запускает воспаление в ЦНС, приводит к гибели олигодендроцитов и к демиелинизации. В дальнейшем развивается необратимое аксональное повреждение в ЦНС, в связи с чем постепенно усиливается степень инвалидизации пациентов [1].

Почти все современные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), действуют на периферическую иммунную систему. Эти препараты могут нарушать миграцию лимфоцитов (натализумаб, финголимод и другие модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата), приводить к деплеции В-клеток (окрелизумаб, офатумумаб и другие моноклональные антитела к CD20) или действовать на периферический адаптивный иммунитет через другие механизмы [2]. Данная терапия позволяет уменьшить воспалительную

активность РС, однако влияние ПИТРС на прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями, ограничено [2].

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что прогрессирование РС в значительной степени связано с активацией микроглии, которая является представителем врожденного иммунитета в ЦНС [3–11]. В данном обзоре будут рассмотрены основные модели изучения РС, особенности функциональной активности микроглии при РС и перспективы ее использования в качестве терапевтической мишени для новых ПИТРС.

## **Роль микроглии в поддержке гомеостаза и развитии РС**

Микроглия является главным представителем миелоидных клеток в ЦНС. И хотя она составляет самую многочисленную популяцию резидентных макрофагов, выделяют и другие макрофаги головного мозга: непаренхимальные

макрофаги, расположенные в мозговых оболочках, сосудистом сплетении и периваскулярных пространствах, моноциты и гранулоциты [8]. Микроглия, в отличие от циркулирующих макрофагов, происходящих из моноцитов, происходит из миелидных предшественников желточного мешка [12].

Помимо фагоцитарной и секреторной активности важной функцией микроглии является презентация антигена. При активации клетки микроглии повышают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (major histocompatibility complex II, МНС-II), что позволяет им выступать в роли антигенпрезентирующих клеток, взаимодействовать с инфильтрирующими ЦНС Т-лимфоцитами и реактивировать их, поддерживая локальное воспаление [1, 12].

Долгое время существовала гипотеза, согласно концепции Oghuela, о поляризации микроглии в два кластера: провоспалительный/нейротоксический (M1) и противовоспалительный/нейропротективный (M2). Однако в настоящее время считается, что микроглия всегда находится в активном состоянии, но может выполнять как нейропротективную функцию (M2 – «альтернативно активированная микроглия»), так и нейротоксическую (M1 – «классический активированная микроглия») [13].

Повреждение ЦНС приводит к изменению экспрессии генов в иммунокомпетентных клетках, к некрозу и апоптозу нейронов, к миграции иммунокомпетентных клеток в зону воспаления. Все эти иммуногенные сигналы запускают каскад реакций в резидентной микроглии, которая начинает претерпевать ряд фенотипических изменений. Эти изменения сопровождаются изменением морфологии: микроглия при дифференцировке в нейротоксический кластер из ветвистой формы (нейропротективной) превращается в амебодную (см. рисунок). При активации провоспалительной (нейротоксической) микроглии в ней увеличивается экспрессия генов, отвечающих за синтез сигнальных молекул, таких как цитокины, хемокины и активные формы кислорода (АФК). Эти процессы в дальнейшем неблагоприятно сказываются на гомеостазе в ЦНС [15].

Нейротоксический фенотип опосредует провоспалительные реак-

ции, отвечает за синтез таких цитокинов, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин  $1\beta$  (ИЛ $1\beta$ ), ИЛ6, интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), хемокины CCL2, CCL3, CCL4, CCL5,

Гомеостатическая микроглия		Провоспалительная микроглия	
<b>Поверхностные маркеры клеток</b>		<b>Поверхностные маркеры клеток</b>	
TMEM119	CD206	P2X7	CD32
P2RY12	CD163	TREM2 высокий	CD68
CX3CR1	Arg1	CD11b	CD86
TREM2 низкий		CD16	
<b>Секретируемые молекулы</b>		<b>Секретируемые молекулы</b>	
BDNF	ИЛ10	ФНО $\alpha$	CCL12
ИФР1	ИФН $\beta$	ИЛ $1\beta$	CCL22
ИЛ13		ИЛ6	ММП
		ИФН $\gamma$	CTSC
		CCL2–CCL5	NO
		CCL7	АФК
<b>Выполняемые функции</b>		<b>Выполняемые функции</b>	
<b>Гомеостатическая</b>	<b>При повреждении</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИФР1 – ремиелинизация</li> <li>• BDNF – выживание нейронов</li> <li>• Поддержание целостности ГЭБ</li> <li>• Перестройка синаптических связей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фагоцитоз продуктов распада</li> <li>• Секреция факторов роста для восстановления</li> <li>• Индукция дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов</li> <li>• Элиминация провоспалительных Th17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оксидативный стресс</li> <li>• Fe-связанная нейротоксичность</li> <li>• Секреция провоспалительных цитокинов</li> <li>• Активация нейротоксичных астроцитов</li> <li>• Усиление инфильтрации иммунными клетками тканей головного мозга</li> <li>• Блок дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов</li> </ul>	

*Роль нейротоксической и нейропротективной микроглии (на основе данных [12–14]). При повреждении гомеостатическая микроглия отвечает за поглощение продуктов распада миелина, оказывает противовоспалительное действие при помощи ряда таких молекул, как ИЛ10, BDNF, ИФР1, которые способствуют выживанию нейронов. Гомеостатическая микроглия запускает процесс дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов, усиливает процесс ремиелинизации, снижает миграцию провоспалительных клеток в очаг повреждения и отвечает за фагоцитоз продуктов распада миелина и нейронов. Провоспалительная микроглия выделяет большой пул провоспалительных цитокинов, например ФНО $\alpha$  или ИЛ6, и АФК, которые ингибируют дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов, способствует нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усиливая инфильтрацию очага иммунными клетками, повышает активность нейротоксических астроцитов, что в итоге приводит к еще большей гибели нейронов*

*The role of neurotoxic and neuroprotective microglia (based on data from [12–14]). When damaged, homeostatic microglia are responsible for absorbing myelin breakdown products and exerting an anti-inflammatory effect through a number of molecules such as IL10, BDNF, IFR1, which promote neuron survival. Homeostatic microglia initiate the differentiation process of oligodendrocyte precursor cells, enhance the remyelination process, reduce the migration of pro-inflammatory cells to the site of damage, and are responsible for the phagocytosis of myelin and neuron degradation products. Pro-inflammatory microglia secrete a large pool of pro-inflammatory cytokines, such as TNF $\alpha$  or IL6, and ROS, which inhibit the differentiation of oligodendrocyte precursor cells, contribute to the disruption of the blood-brain barrier (BBB) integrity, enhancing the infiltration of immune cells into the lesion, and increasing the activity of neurotoxic astrocytes, which ultimately leads to even greater neuronal death*

CCL7, CCL12 и CCL22, а также протеазы и другие цитотоксические факторы: матриксные металлопротеиназы (ММП), миелопероксидаза, кальпаины, катепсин С (CTSC) и калликреин. Цитокин ФНО $\alpha$ , связываясь с рецептором 1-го типа ФНО $\alpha$  (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1), приводит к апоптозу нейронов. Хемокины и другие цитокины отвечают за привлечение периферических иммунных клеток, которые также увеличивают количество циркулирующих цитокинов. Увеличивается содержание АФК из-за окислительного стресса, изменяется рН из-за гибели клеток и высвобождения из них органелл, что в свою очередь приводит к массивной гибели нейронов. Основными поверхностными маркерами провоспалительной микроглии являются CD11b, CD16, CD32, CD86 и iNOS.

Провоспалительная активность микроглии контролируется также микро-РНК (miR), например miR-155, которая непосредственно подавляет противовоспалительные гены, включая гены-супрессоры цитокиновой сигнализации 1. miR-142 подавляет активность сиртуина 1 (SIRT1) и супрессора цитокиновой сигнализации 1 (SOCS-1), которые играют важную роль в предотвращении воспалительного ответа и нейродегенерации. Также miR-142 усиливает передачу сигналов через ядерный фактор транскрипции  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), тем самым усиливая провоспалительный ответ. Все эти miR синтезируются самой микроглией [13, 15–17].

Нейропротективный фенотип ответственен за устранение воспаления и восстановление поврежденной ткани путем фагоцитоза токсичных продуктов распада клеток и миелина, таких как окисленные фосфатидилхолины. Окисленные фосфатидилхолины образуются в ходе процесса демиелинизации, оказывают токсическое действие на окружающие клетки и приводят к гибели нейронов и олигодендроцитов.

Также нейропротективная микроглия участвует в секреции противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ10 и ИЛ13, и ряда других факторов: нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), которые способствуют выживанию нейронов. Гомеостатический фенотип также способствует дифференцировке пула клеток-предшественников олигодендроцитов в зрелые олигодендроциты за счет секреции трофических факторов, что улучшает и ускоряет процессы ремиелинизации [1, 18]. Основными поверхностными маркерами нейропротективного фенотипа являются CD206, CD163 и Arg1 [14]. Данные исследований, в которых изучалась функциональная активность микроглии, суммированы в табл. 1.

При гистологическом анализе очагов РС было выявлено несколько паттернов распределения микроглии, где было показано, что в активном очаге микроглия преимущественно окружает вены и венулы, а в очагах смешанного или инактивного характера отмечается гипоцеллюлярность. При этом в данных очагах отмечалось значительное уменьшение количества микроглии по сравнению с «нормально выглядящим» белым веществом. При анализе экспрессии белков микроглией T. Masuda и соавт. [24] было показано, что в активных очагах отмечается повышение экспрессии CTSD, APOC1, GPNMB, ANXA2 и LGALS1 и резкое снижение или почти отсутствие экспрессии таких коровых белков, как TMEM119, P2RY13, CX3CR1, SLC2A5 и P2RY12 (табл. 2) [12–14, 24].

### Специфические провоспалительные эффекты микроглии при РС

#### Усиление процессов демиелинизации

Микроглия способствует процессам демиелинизации при РС, что подтверждают посмертные образцы аутопсии. На ранних стадиях поражения белого вещества микроглия выделяет провоспалительные цитокины, которые непосредственно повреждают миелиновую оболочку и оказывают цитотоксическое действие на олигодендроциты [27].

T. Zrzavy и соавт. [28] было показано, что в здоровых образцах белого вещества всегда присутствуют рецептор P2RY12 и белок TMEM119 [28]. Рецептор P2RY12 в норме связан с Gi-белком, который ингибирует аденилатциклазу и влияет на концентрацию внутриклеточного кальция, тем самым играя важную роль в подвижности микроглии. Роль TMEM119 до конца не изучена, однако было показано, что экспрессия данного белка снижается при нарастании воспалительного ответа в ткани головного мозга [14, 21, 28–30].

#### Повреждение синапсов

Ряд исследований показали вовлеченность микроглии у пациентов с РС в процесс лизосомального расщепления синаптических компонентов в посмертных образцах в гиппокампе, таламусе и сером веществе головного мозга. Помимо этого микроглия может приводить к нарушению функционирования синапсов при РС без их необратимого разрушения. Например, была показана повышенная экспрессия компонента комплемента C1q микроглией и активированного C3 в гиппокампе пациентов с РС. При РС C1q и C3 находились внутри синапсов, что не сразу приводило к их гибели, но нарушало их функционирование [8, 28].

Стоит отметить, что экспрессия белков комплемента происходит и в нормальной ткани в зоне синапсов, где они отвечают за образование синаптических связей, их разрушение и перестройку [19].

#### Усиление процессов нейродегенерации

АФК, активно синтезируемые микроглией, приводят к повреждению как миелинизированных, так и немиелинизированных аксонов, вызывая окислительный стресс. Транскриптомный анализ подтвердил наличие окислительного стресса и гибели митохондрий в нейронах в верхних слоях демиелинизированной коры головного мозга [8, 14, 27].

### Специфические противовоспалительные эффекты микроглии при РС

#### Усиление процессов ремиелинизации

В ходе распада миелиновых оболочек при РС важен процесс фагоцитоза остатков миелина для ремиелинизации, так как они обладают ингибирующим действием на клетки-предшественники олигодендроцитов. Микроглия также способствует миграции клеток-предшественников в очаги поражения белого вещества и их дифференцировке в олигодендроциты. Помимо этого мембранный белок микроглии – нейропиплин-1 – после острого процесса демиелинизации активирует рецептор тромбоцитарного фактора роста (platelet derived growth factor, PDGF), сенсibiliзирует клетки-предшественники олигодендроцитов и позволяет им реагировать на достаточно низкие уровни PDGF, что способствует их созреванию и ремиелинизации [15, 20, 27, 31].

Таблица 1. *Модели изучения РС*  
Table 1. *Models for studying MS*

Модель РС	Вид	Цель	Результаты	Источник
ЭАЭ + CPZ	Мышь C57BL/6	Влияние ганодереновой кислоты А на процесс ремиелинизации	У мышей было значительно увеличено количество микроглиальных клеток в центре мозолистого тела. Ганодереновая кислота А активирует FXR и способствует ремиелинизации	[1]
ЭАЭ	Крысы Dark Agouti	Влияние цитокиновой генной терапии на активацию микроглии/макрофагов и процесс демиелинизации	Инtrateкальное введение ДНК-плазмида с геном <i>IL-10</i> снижало выраженность ЭАЭ	[10]
РС	Материал аутопсии	Изучение очагов поражения белого вещества в <i>cerebrum</i> и <i>cerebellum</i>	Выраженность активности микроглии в <i>periplaque white matter</i> (PPWM) у пациентов с РС зависит от близости к очагу поражения, типа поражения, возраста	[18]
РС	То же	Изучение поражения гиппокампа	Отмечено увеличение реактивности микроглии в гиппокампальной области	[19]
РС	« «	Хроническое воспаление и повреждение аксонов в очагах	В коре головного мозга у пациентов с РС присутствовали микроглиальные узелки	[5]
LPC	Мышь	Модель демиелинизации и изучение влияния микроглии на клетки-предшественники олигодендроцитов	<i>Nrp1</i> экспрессируется активной микроглией и способствует пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов, запуская процесс ремиелинизации	[20]
РС	Материал аутопсии	Изучение активности микроглии в сером и белом веществе головного мозга при помощи TMEM119 и P2RY12	Наличие TMEM119+ и P2RY12+ активной микроглии в окружающих очаг участках	[21]
ЭАЭ	Мышь C57BL/6	Оценка эффективности ремибрутиниба (LOU064) в подавлении нейровоспаления, вызванного В-клетками и миелиоидными клетками (в том числе микроглией)	Ремибрутиниб снижает ЭАЭ, подавляя активность В-клеток и микроглии без уменьшения общего количества В-клеток или уровня антител	[22]
CPZ	То же	Влияние активации TREM2 в модели демиелинизации CPZ	Активация противовоспалительных функций микроглии: усиление фагоцитоза, ускорение пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов, ускорение ремиелинизации	[23]
Autopsy	Здоровый мозг мыши CD-1 / человеческий мозг	Изучение микроглии в здоровом мозге	Выделение нескольких кластеров микроглии	[24]
ЭАЭ	Мыши с человеческим TNFR1	Исследование препарата агониста-антагониста TNFR1 и TNFR2	Совместная модуляция TNFR1 и TNFR2 уменьшает симптомы ЭАЭ, снижает демиелинизацию и воспаление, а также повышает выживаемость нейронов	[25]
ЭАЭ	Мыши	То же	Терапия улучшает клинические показатели, снижает паралич и демиелинизацию, а также способствует накоплению T <sub>reg</sub> в ЦНС	[26]
ЭАЭ	Мыши с человеческим TNFR1	« «	Блокада TNFR1 и активация TNFR2 приводят к снижению воспаления, демиелинизации и нейрональной дегенерации, а также улучшают выживаемость ганглиозных клеток сетчатки	[25]

**Примечание.** ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; CPZ – купризоновая модель; FXR – фарнезоидный рецептор; LPC – лизофосфатидилхолин-индуцированная модель фокальной демиелинизации.

### Восстановление синаптических связей

При активном хроническом воспалительном процессе продукция микроглией АФК, помимо негативного эффекта, снижает величину возбуждающей силы синаптической передачи, тем самым уменьшая гиперактивацию нейронов и предотвращая их эксайтотоксическую гибель.

Также микроглия необходима для формирования синапсов в период восстановления в ЦНС, так как она опосредует формирование постсинаптических структур путем секреции синаптотрофных факторов, включая BDNF, и модулирует перисинаптический внеклеточный матрикс [27].

Таблица 2. *Гистологическая классификация очагов РС и микроглии (на основе данных [12–14])*  
 Table 2. *Histological classification of MS lesions and microglia (based on data from [12–14])*

Очаги	Описание
Активные очаги: паттерн I	Активированная микроглия / макрофаги (CD68), Т-клетки (CD3), микроглия сосредоточена вокруг вен/венул, снижение экспрессии P2RY12, повышенная экспрессия провоспалительных маркеров CD67, CD86
паттерн II	Активированная микроглия / макрофаги, Т-клетки, отложение IgG, комплемента (C9neo) вокруг вен/венул
паттерн III	Активированная микроглия / макрофаги, Т-клетки. Микроглия рассредоточена в очаге, фагоцитоз продуктов распада миелина, блок ремиелинизации, блок дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов, избирательная потеря MAG, апоптоз олигодендроцитов, отсутствие признаков ремиелинизации
паттерн IV	Активированная микроглия / макрофаги, Т-клетки, активированная микроглия рассредоточена в очаге, фагоцитоз продуктов распада миелина, блок дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов
«Нормально выглядящее» белое и серое вещество головного мозга	Скопления микроглии с укороченными отростками («узловая» микроглия). Повышение экспрессии генов, связанных с гомеостазом железа и метаболизма липидов, повышение/понижение уровня P2RY12
Смешанные активные/неактивные (тлеющие) очаги	Гипоцеллюлярный очаг с ободком из макрофагов/микроглии, снижение количества микроглии в сравнении с нормально выглядящим белым веществом головного мозга, повышение экспрессии аргиназы, ИФР1, CD206, усиление процессов дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов, усиление процессов ремиелинизации
Неактивные очаги	Четко отграниченные, гипоцеллюлярные, небольшое количество М2-микроглии/макрофагов, Т-клеток, практически полная потеря зрелых олигодендроцитов, аксональная дегенерация

*Примечание.* MAG (myelin-associated glycoprotein) – миелин-ассоциированный гликопротеин.

### Нейропротекция

Удаление остатков миелина и погибших нейронов при помощи микроглии позволяет сохранить оставшиеся структуры и предотвратить дальнейшее повреждение соседних здоровых тканей. Микроглией выделяется ряд miR, которые обладают нейропротекторным действием. Например, miR-124 подавляет ССАТ-энхансер-связывающий белок альфа (C/EBPα), белок I, связывающий чувствительный к цАМФ элемент (CREB1), и фактор транскрипции PU.1, тем самым ингибируя путь дифференциации микроглии в провоспалительный кластер и уменьшая экспрессию ФНОα, одновременно повышая экспрессию ARG-1 и ИЛ10. Все это приводит к уменьшению провоспалительного ответа микроглией [13, 14, 27].

Таким образом, микроглия в ходе воспалительного процесса при РС выполняет абсолютно противоположные функции в зависимости от того, какой фенотип преобладает в данный момент в ЦНС. Эффекты микроглии опосредуются балансом провоспалительного и противовоспалительного окружения – в частности, соотношением про- и противовоспалительных цитокинов, степенью инфильтрации иммунными клетками очага при РС, объемом циркулирующих трофических факторов, продуктами распада нейронов и миелина и многими другими факторами.

### Методы изучения микроглии

#### Нейровизуализационные маркеры активности микроглии

При РС происходит разрушение олигодендроцитов, которые насыщены железом. Это приводит к внеклеточному отложению железа. Внеклеточное железо поглощается микроглией. Накопление железа микроглией можно визуализировать при помощи МРТ с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI). На них оно визуализируется в виде «парамагнитного ободка» [14, 32, 33].

Также имеет потенциал для изучения микроглии диффузионно-взвешенная МРТ (двМРТ), которая позволяет выявить изменения в морфологии микроглии и астроцитов, что было показано в работе R. Garcia-Hernandez и соавт. [34] на модели грызунов. Введение липополисахарида в ткани головного мозга крысы вызывало нейровоспаление; отмечались изменения в морфологии микроглии (увеличение тела и ретракция отростков), что регистрировалось при проведении двМРТ.

Еще одним способом визуализации может быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с использованием радиофармпрепаратов к транслокаторному белку (TSPO). Была гистологически подтверждена роль радиоактивных лигандов к TSPO – 3H-PK11195 и 3H-PBR28 – в качестве биомаркеров миелиноидных клеток при их активных и хронически активных поражениях [35]. Наряду с классическими лигандами активно изучаются фторированные соединения второго поколения, такие как 18F-DPA-714. Исследования показывают, что 18F-DPA-714 обладает лучшим соотношением сигнал/шум и позволяет более четко визуализировать активацию микроглии не только в очагах, но и в нормально на вид белом веществе, что коррелирует с прогрессирующим инвалидизацией [36, 37].

Минусы ПЭТ-КТ: низкое качество изображений в условиях повышенной зашумленности, недостаточная точность локализации, дороговизна и слабая специфичность, вследствие чего требуется дальнейший поиск радиометок для микроглии [6]. В связи с этим перспективным методом является совмещенная ПЭТ-МРТ. Использование ПЭТ-МРТ позволяет одновременно получать данные о молекулярной активности (воспаление/активация микроглии) и структурных изменениях (поражение тканей, атрофия) с высоким пространственным разрешением, минимизируя лучевую нагрузку по сравнению с ПЭТ-КТ [38].

**Биохимические маркеры активности микроглии**

Многие лабораторные маркеры, используемые для изучения микроглии, экспрессируются также и другими клетками, в том числе периферическими макрофагами. Это создает сложности для изучения функций и роли микроглии.

Одним из возможных лабораторных маркеров микроглии является белок sTREM2 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). TREM2 — это поверхностный клеточный рецептор, экспрессируемый преимущественно в миелоидных клетках, например в дендритных клетках, макрофагах, тучных клетках, остеокластах. В ЦНС данный рецептор экспрессируется только микроглией [39]. TREM2 связан на мембране с DNAX-активирующим белком 12 (DAP12). Стимуляция TREM2 приводит к фосфорилированию DAP12, активации SYK-тирозинкиназы, запуская каскад реакций, способствующих усилению фагоцитарной активности микроглии, клеточной пролиферации и воспаления [23, 40]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с РС вне зависимости от типа течения заболевания отмечается повышение уровня sTREM2 в ЦСЖ, что может служить маркером воспалительного процесса в ЦНС [41, 42].

Другим анализируемым биомаркером активности микроглии и прогрессирования РС может стать хитиназа 1 (CHIT1) [43]. J. Beliën и соавт. [44] в своем исследовании показали, что экспрессия CHIT1 опосредована микроглией в очагах активного воспаления. При этом уровни CHIT1 могут использоваться в качестве предикторов дальнейшего течения РС. Исследователи выявили прямую связь между данным маркером и прогрессированием заболевания.

Спорным, но возможным биомаркером для отслеживания микроглии является TMEM119, который выделяется рядом исследователей при изучении процесса нейровоспаления [21, 29, 30]. Однако некоторые авторы, проверяя экспрессию данного маркера в тканях аутопсии, показали, что при воспалении экспрессия TMEM119 снижается. Стоит отметить, что экспрессия данного маркера выявляется и во вторичных лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки, лимфоидное кольцо), что ставит под сомнение его исключительную специфичность по отношению к микроглии [45].

**Возможные терапевтические мишени микроглии при РС**

В настоящее время существует большое количество ПИТРС с различными механизмами действия, однако ранее микроглия не рассматривалась как мишень в лечении РС. Чтобы воздействовать на микроглию, препарат должен проникать в ЦНС. Для этого он должен иметь небольшой размер (<500 Да) и обладать липофильностью [14].

Примером таких препаратов являются ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Bcr tyrosine kinase, BTK). BTK представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая играет роль в созревании, выживании, миграции и активации В-клеток и миелоидных клеток, в том числе микроглии [46]. В ЦНС наибольшая экспрессия BTK обнаруживается в микроглиальных клетках, в меньшей степени — в астроцитах и практически не регистрируется в олигодендроцитах (менее 1%). В экспериментальной модели демиелинизации у мышей применение ингибиторов BTK способствовало ремиелинизации [47].

Транскриптомный анализ микроглии, полученной из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, показал, что толебрутиниб — один из ингибиторов BTK — приводит к уменьшению экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины. Также толебрутиниб вызывал дозозависимое ингибирование продукции ФНО $\alpha$  и снижение провоспалительной активности микроглии [48]. В другом исследовании толебрутиниб уменьшал выраженность ЭАЭ у мышей, блокировал BCR-опосредованную активацию В-клеток, а также экспрессию Fc-рецепторов макрофагов и микроглии [49].

В похожем исследовании, проведенном на культуре человеческой микроглии, фенебрутиниб уменьшал уровень активированной BTK, вызывал выраженное снижение высвобождения ФНО $\alpha$ , стимулированного IgG. Также препарат подавлял продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИФН $\gamma$ , ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и хемокинов CCL2, CCL3, CCL4 [50]. Другой ингибитор BTK — ремибрутиниб — также показал способность подавлять секрецию ФНО $\alpha$  микроглией *in vitro* [22]. В настоящее время завершены несколько клинических исследований III фазы ингибиторов BTK, результаты которых демонстрируют различную эффективность в зависимости от типа течения РС. Тoleбрутиниб в исследовании HERCULES (неактивный вторично-прогрессирующий РС) достиг первичной конечной точки, значимо замедлив прогрессирование инвалидизации, что связывают с его способностью проникать в ЦНС и воздействовать на микроглию. Однако при ремиттирующем РС (исследования GEMINI 1 и GEMINI 2) препарат не показал преимуществ перед терифлуномидом в отношении снижения частоты обострений. Эвобрутиниб в исследованиях EVOLUTION 1 и EVOLUTION 2 также не достиг первичной конечной точки по снижению частоты обострений. В то же время фенебрутиниб в программе III фазы (FENhance) продемонстрировал высокую эффективность при ремиттирующем РС, а в исследовании FENtrepid при первично-прогрессирующем РС показал результаты, сопоставимые с окрелизумабом, эффективно влияя на параметры прогрессирования [51–53].

Значимым действием на микроглию обладают модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата. Эти препараты главным образом предотвращают выход лимфоцитов из периферических лимфоидных органов. Сипонимод и финголимод снижали продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ6, ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$  микроглией, а также повышали экспрессию нейротрофического фактора BDNF и глиального нейротрофического фактора GDNF у мышей [49, 54–56]. Важно отметить, что сипонимод селективно воздействует на S1P5-рецепторы, которые экспрессируются преимущественно олигодендроцитами и клетками-предшественниками олигодендроцитов. Активация S1P5 способствует выживанию этих клеток и стимулирует процессы ремиелинизации в ЦНС [57].

Кладрибин является примером селективной иммунной реконституции (SIRT). Он вызывает транзиторную деплецию лимфоцитов с последующим восстановлением, но также оказывает прямое влияние на врожденный иммунитет. Показано, что кладрибин вызывает апоптоз активированной микроглии, подавляет секрецию провоспалительных цитокинов и способствует переключению фенотипа микроглии на нейропротективный, не влияя при этом на фагоцитарную активность, необходимую для очистки очага

от дебриса [58–60]. Долгосрочные данные исследований CLASSIC-MS и ORACLE-MS подтверждают, что курсовое применение кладрибина обеспечивает длительный контроль над активностью заболевания, что может быть частично связано с его влиянием на резиденты ЦНС, включая микроглию [61–64].

Другой пероральный препарат – диметилфумарат – также оказывает влияние на микроглию. Он способен снижать секрецию ИЛ1 $\beta$  и ИЛ18 микроглией в ответ на ее активацию у мышей. Кроме того, диметилфумарат активирует защитные гены ARE, что в конечном итоге приводит к уменьшению окислительного стресса [65, 66]. Исследования М.В. Мельникова и соавт. [67] показали, что глатирамера ацетат не только модулирует Т-клеточный ответ (сдвиг от Th1/Th17 к Th2/T<sub>reg</sub>), но и напрямую влияет на миелоидные клетки. Препарат снижает способность микроглии и макрофагов секретировать ИЛ17 и ИФН $\gamma$ , а также уменьшает их нейротоксическую активность, способствуя выработке противовоспалительных факторов.

Несмотря на большую молекулярную массу моноклональных антител (>50 кДа) и, соответственно, низкую вероятность прямого воздействия на микроглию, препараты этой группы способны оказывать косвенное влияние на ее активность.

Натализумаб – моноклональное антитело, блокирующее молекулу  $\alpha$ 4-интегрина, что нарушает миграцию Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунных клеток в ЦНС [68]. Это может приводить к снижению активности провоспалительной микроглии [69]. Данный эффект подтверждается снижением сигнала TSPO при ПЭТ-исследовании и уменьшением уровней sTREM2 и SHIT1 у мышей [70].

Алемтузумаб – моноклональное антитело против CD52. CD52 экспрессируется на поверхности лимфоцитов, микроглии и частично астроцитов. Алемтузумаб индуцировал апоптоз в микроглиальных клетках человека через проапоптотический путь SREBP2. Также алемтузумаб у мышей приводил к изменению морфологии микроглии на более разветвленную, что характерно для противовоспалительного фенотипа [70].

Окрелизумаб, ритуксимаб и офатумумаб действуют на CD20-рецептор, который экспрессируется В-лимфоцитами. У мышей анти-CD20-терапия приводила к снижению количества провоспалительных МНС-II-позитивных микроглиальных клеток и уменьшению связывания TSPO-радиолиганда [70].

Глатирамера ацетат на культуре человеческой микроглии, активированной Т-лимфоцитами, снижал продукцию ФНО $\alpha$  [70]. В ряде случаев также регистрировалось увели-

Таблица 3. ПИТРС и их влияние на микроглию  
Table 3. DMTs and their effect on microglia

Препарат	Механизм действия	Влияние на микроглию	Источник
Натализумаб	Моноклональное антитело против $\alpha$ 4-интегрина	Снижение активности микроглии путем подавления проникновения макрофагов, Т-лимфоцитов и дендритных клеток в ЦНС	[2, 6, 14, 35, 68, 71]
Окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб	Анти-CD20-антитело	Гибель В-клеток, что уменьшает их антиген-презентирующую функцию и выработку ими провоспалительных цитокинов, что уменьшает количество МНС-II-позитивных микроглиальных клеток	[70, 71]
Алемтузумаб	Гуманизированное моноклональное CD52-антитело	Увеличение секреции BDNF, PTGF, CNTF лимфоцитами приводит к подавлению провоспалительной микроглии	[2, 68]
Глатирамера ацетат	Возможная стимуляция регуляторных Т-клеток	Снижение продукции ФНО $\alpha$ микроглией, увеличение секреции ИЛ10	[2, 12, 73]
ИФН $\gamma$	Механизм до конца не изучен	Снижение уровня секреции провоспалительных цитокинов микроглией, уменьшение провоспалительного ответа микроглии	[12, 73]
Терифлуномид	Обратимое ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы	Воздействует на циркулирующие пиримидиновые и пуриновые нуклеотиды и метаболиты, тем самым подавляя провоспалительную активность микроглии	[2, 70, 73]
Диметилфумарат	Активация NRF2	Снижение секреции микроглией провоспалительных цитокинов путем регуляции Nrf2 сигнального пути	[2]
Кладрибин	Аналог пурина	Индукция апоптоза и ингибирование пролиферации микроглии	[58–64]
Финголимод, сипонимод	Модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1PR)	Предотвращение продукции ИФН $\beta$ , ИЛ10, ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ИЛ17, блок синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12 и ИЛ23, продукция нейротрофических факторов BDNF и GDNF	[14, 70]
Ремибрутиниб	Ингибитор ВТК	Подавление продукции ФНО $\alpha$ , уменьшение провоспалительной активности микроглии	[14, 22]
Толебрутиниб, фенебрутиниб	Ингибитор ВТК	Блокирование BCR-опосредованной активации В-клеток, активации Fc-рецепторов макрофагов и микроглии, уменьшение провоспалительной активности микроглии	[46, 48]

**Примечание.** CNTF (ciliary neurotrophic factor) – цилиарный нейротрофический фактор; VLA-4 (very late antigen-4) – мембранный белок, гетеродимерный интегриновый рецептор подсемейства  $\beta$ 1-интегринов.

чение секреции ИЛ10 [71]. В исследованиях на мышинных моделях наблюдались повышенная продукция противовоспалительных микроглиальных маркеров (ИЛ10, TGF $\beta$ 2) и снижение уровня ИЛ17. Эти данные указывают на преобладание противовоспалительного фенотипа микроглии при воздействии глатирамера ацетата [70].

Основное влияние ИФН $\beta$  на микроглию заключается в ингибировании провоспалительного M1-фенотипа. В клетках микроглии, стимулированных липополисахаридами, ИФН $\beta$  и ИФН $\alpha$  уменьшали экспрессию матриксных металлопротеиназ ММР9 и ММР2, что указывает на снижение нейротоксической функции микроглии [70].

Данные о влиянии ПИТРС на микроглию суммированы в табл. 3.

### Заключение

На сегодняшний день растет количество исследований, указывающих на ключевую роль микроглии в патогенезе и прогрессировании РС. С одной стороны, микроглия выполняет важные гомеостатические функции: фагоцитоз

продуктов демиелинизации, поддержку нейротрофических процессов и сенсбилизацию клеток-предшественников олигодендроцитов, что способствует ремиелинизации. С другой стороны, хроническая нейротоксическая активация микроглии приводит к усилению нейровоспаления, продукции провоспалительных цитокинов и АФК, что усиливает демиелинизацию и гибель нейронов.

Современные методы нейровизуализации, такие как ПЭТ и МРТ, а также биохимические маркеры ЦСЖ позволяют отслеживать активность микроглии и ее вовлеченность в патологические процессы при РС.

Будущие направления исследований должны включать разработку новых биомаркеров для оценки активности микроглии, совершенствование методов нейровизуализации и создание таргетных препаратов, направленных на избирательное подавление провоспалительных кластеров микроглии. Глубокое понимание механизмов взаимодействия микроглии с другими компонентами иммунной системы позволит разработать новые стратегии лечения, способные замедлить прогрессирование РС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jia Y, Zhang D, Li H, et al. Activation of FXR by ganoderic acid A promotes remyelination in multiple sclerosis via anti-inflammation and regeneration mechanism. *Biochem Pharmacol.* 2021;185:114422. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114422
- Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):225-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002
- Мельников МВ, Свиридова АА, Роговский ВС и др. Роль макрофагов в развитии нейровоспаления при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(5):51-6. doi: 10.17116/jnevro202212205151  
Melnikov MV, Sviridova AA, Rogovskii VS, Boyko AN, Pashenkov MV. The role of macrophages in the development of neuroinflammation in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(5):51-6 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212205151
- Prineas JW, Lee S. Microglia subtypes in acute, subacute, and chronic multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023;82(8):674-94. doi: 10.1093/jnen/nlad046
- Prineas JW, Parratt JD. Multiple sclerosis: microglia, monocytes, and macrophage-mediated demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(10):975-96. doi: 10.1093/jnen/nlab083
- Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):78-88. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819
- Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology. *Trends Mol Med.* 2019;25(2):112-23. doi: 10.1016/j.molmed.2018.11.005
- El Mahdaoui S, Husted SR, Hansen MB, et al. Cerebrospinal fluid soluble CD27 is associated with CD8<sup>+</sup> T cells, B cells and biomarkers of B cell activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2023;381:578128. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578128
- Sloane E, Ledebor A, Seibert W, et al. Anti-inflammatory cytokine gene therapy decreases sensory and motor dysfunction in experimental Multiple Sclerosis: MOG-EAE behavioral and anatomical symptom treatment with cytokine gene therapy. *Brain Behav Immun.* 2009;23(1):92-100. doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.004
- Maroto-Garcia J, Martinez-Escribano A, Delgado-Gil V, et al. Biochemical biomarkers for multiple sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2023;117471. doi: 10.1016/j.cca.2023.117471
- Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2020;11:374. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374
- Walsh AD, Nguyen LT, Binder MD. miRNAs in microglia: important players in multiple sclerosis pathology. *ASN Neuro.* 2021;13:1759091420981182. doi: 10.1177/1759091420981182
- Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron.* 2022;110(21):3534-48. doi: 10.1016/j.neuron.2022.06.023
- Sen MK, Mahns DA, Coorsen JR, Shortland PJ. The roles of microglia and astrocytes in phagocytosis and myelination: Insights from the cuprizone model of multiple sclerosis. *Glia.* 2022;70(7):1215-50. doi: 10.1002/glia.24148
- Talebi F, Ghorbani S, Chan WF, et al. MicroRNA-142 regulates inflammation and T cell differentiation in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2017;14:1-14. doi: 10.1186/s12974-017-0832-7
- Chaudhuri AD, Yelamanchili SV, Marcondes MCG, Fox HS. Up-regulation of microRNA-142 in simian immunodeficiency virus encephalitis leads to repression of sirtuin1. *FASEB J.* 2013;27(9):3720. doi: 10.1096/fj.13-232678
- Kessler W, Thomas C, Kuhlmann T. Microglia activation in periplaque white matter in multiple sclerosis depends on age and lesion type, but does not correlate with oligodendroglial loss. *Acta Neuropathologica.* 2023;146(6):817-28. doi: 10.1007/s00401-023-02645-2
- Michailidou I, Willems JG, Kooij E, et al. Complement C1q-C3-associated synaptic changes in multiple sclerosis hippocampus. *Ann Neurol.* 2015;77(6):1007-26. doi: 10.1002/ana.24398
- Sherafat A, Pfeiffer F, Reiss AM, et al. Microglial neuropilin-1 promotes oligodendrocyte expansion during development and remyelination by trans-activating platelet-derived growth factor receptor. *Nature Commun.* 2021;12(1):2265. doi: 10.1038/s41467-021-22532-2
- Van Wagoning TA, Vlaar E, Kooij G, et al. Regulation of microglial TMEM119 and P2RY12 immunoreactivity in multiple sclerosis white and grey matter lesions is dependent on their inflammatory environment. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7:1-16. doi: 10.1186/s40478-019-0850-z

22. Nuesslein-Hildesheim B, Ferrero E, Schmid C, et al. Remibrutinib (LOU064) inhibits neuroinflammation driven by B cells and myeloid cells in preclinical models of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):194. doi: 10.1186/s12974-023-02877-9
23. Cignarella F, Filipello F, Bollman B, et al. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis. *Acta Neuropathologica*. 2020;140:513-34. doi: 10.1007/s00401-020-02193-z
24. Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, et al. Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. *Nature*. 2019;566(7744):388-92. doi: 10.1038/s41586-019-0924-x
25. Fiedler T, Fairless R, Pichi K, et al. Co-modulation of TNFR1 and TNFR2 in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):100. doi: 10.1186/s12974-023-02784-z
26. Pegoretti V, Bauer J, Fischer R, et al. Sequential treatment with a TNFR2 agonist and a TNFR1 antagonist improves outcomes in a humanized mouse model for MS. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):106. doi: 10.1186/s12974-023-02785-y
27. Tsouki F, Williams A. Multifaceted involvement of microglia in gray matter pathology in multiple sclerosis. *Stem Cells*. 2021;39(8):993-1007. doi: 10.1002/stem.3374
28. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, et al. Loss of “homeostatic” microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*. 2017;140(7):1900-13. doi: 10.1093/brain/awx113
29. Gomez Morillas A, Besson VC, Lerouet D. Microglia and neuroinflammation: what place for P2RY12? *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1636. doi: 10.3390/ijms22041636
30. Mercurio D, Fumagalli S, Schafer MK, et al. Protein expression of the microglial marker Tmem119 decreases in association with morphological changes and location in a mouse model of traumatic brain injury. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:820127. doi: 10.3389/fncel.2022.820127
31. Gruchot J, Weyers W, Göttle P, et al. The molecular basis for remyelination failure in multiple sclerosis. *Cells*. 2019;8(8):825. doi: 10.3390/cells8080825
32. Ton AMM, Vasconcelos CCF, Alvarenga RMP. Benign multiple sclerosis: aspects of cognition and neuroimaging. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2017;75(6):394-401. doi: 10.1590/0004-282x20170043
33. Капканец ДВ, Белов СЕ, Долгушин МБ, Бойко АН. Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):94-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-94-99
34. Kapkanets DV, Belov SE, Dolgushin MB, Boyko AN. Paramagnetic rim sign in multiple sclerosis. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):94-9 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-94-99
35. Garcia-Hernandez R, Cerdan Cerda A, Trouve Carpena A, et al. Mapping microglia and astrocyte activation *in vivo* using diffusion MRI. *Sci Adv*. 2022;8(21):eabq2923. doi: 10.1126/sciadv.abq2923
36. Chataway J, Williams T, Li V, et al. Clinical trials for progressive multiple sclerosis: progress, new lessons learned, and remaining challenges. *Lancet Neurol*. 2024;23(3):277-301. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00027-9
37. Abourbeh G, Theze B, Maroy R, et al. Imaging microglial/macrophage activation in spinal cords of experimental autoimmune encephalomyelitis rats by positron emission tomography using the mitochondrial 18 kDa translocator protein radioligand [18F]DPA-714. *J Neurosci*. 2012;32(17):5728-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2900-11.2012
38. Hamzaoui M, Garcia J, Boffa G, et al. Positron Emission Tomography with [(18)F]-DPA-714 Unveils a Smoldering Component in Most Multiple Sclerosis Lesions which Drives Disease Progression. *Ann Neurol*. 2023;94(2):366-83. doi: 10.1002/ana.26657
39. Van der Weijden CWJ, Meilof JF, van der Hoorn A, et al. The Future of PET Imaging in Multiple Sclerosis: Characterisation of Individual White Matter Lesions. *J Clin Med*. 2025;14(13). doi: 10.3390/jcm14134439
40. Cantoni C, Bollman B, Licastro D, et al. TREM2 regulates microglial cell activation in response to demyelination *in vivo*. *Acta Neuropathologica*. 2015;129:429-47. doi: 10.1007/s00401-015-1388-1
41. Zetterberg H. Fluid biomarkers for microglial activation and axonal injury in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:15-7. doi: 10.1111/ane.12845
42. Öhrfelt A, Axelsson M, Malmström C, et al. Soluble TREM-2 in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis treated with natalizumab or mitoxantrone. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(12):1587-95. doi: 10.1177/1352458515624558
43. Ioannides ZA, Csurhes PA, Swayne A, et al. Correlations between macrophage/microglial activation marker sTREM-2 and measures of T-cell activation, neuroaxonal damage and disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021 Jun 3;7(2):20552173211019772. doi: 10.1177/20552173211019772
44. Rival M, Galoppin M, Thouvenot E. Biological markers in early multiple sclerosis: the paved way for radiologically isolated syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:866092. doi: 10.3389/fimmu.2022.866092
45. Beliën J, Swinnen S, D'hondt R, et al. CHIT1 at diagnosis predicts faster disability progression and reflects early microglial activation in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2024;15(1):5013. doi: 10.1038/s41467-024-49312-y
46. Vankriekelsvenne E, Chrzanowski U, Manzhula K, et al. Transmembrane protein 119 is neither a specific nor a reliable marker for microglia. *Glia*. 2022;70(6):1170-90. doi: 10.1002/glia.24164
47. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):729-38. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00237-4
48. Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, et al. Bruton tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plasticity*. 2019;5(2):123-33. doi: 10.3233/bpl-200100
49. Gruber R, Blazier A, Lee L, et al. Evaluating the effect of btk inhibitor tolebrutinib in human tri-culture (P1-1. Virtual). *Neurology*. 2022;98(18\_supplement):2594. doi: 10.1212/WNL.98.18\_supplement.2594
50. Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(5):289-304. doi: 10.1038/s41582-023-00800-7
51. Langlois J, Lange S, Ebeling M, et al. Fenebrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, blocks distinct human microglial signaling pathways. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):276. doi: 10.1186/s12974-024-03267-5
52. Bar-Or A, Dufek M, Budincevic H, et al. Safety and efficacy of fenebrutinib in relapsing multiple sclerosis (FENopta): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial and open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2025;24(8):656-66. doi: 10.1016/s1474-4422(25)00174-7
53. Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, et al; HERCULES Trial Group. Tolebrutinib in Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2025 May 15;392(19):1883-92. doi: 10.1056/NEJMoa2415988
54. Montalban X, Vermersch P, Arnold DL, et al. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2024;23(11):1119-32. doi: 10.1016/s1474-4422(24)00328-4
55. Gruchot J, Lein F, Lewen I, et al. Siponimod modulates the reaction of microglial cells to pro-inflammatory stimulation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13278. doi: 10.3390/ijms232113278
56. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, Dev KK. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016;13:1-14. doi: 10.1186/s12974-016-0494-x

56. Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia. *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):13-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.12.005
57. Dietrich M, Hecker C, Martin E, et al. Increased Remyelination and Proregenerative Microglia Under Siponimod Therapy in Mechanistic Models. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammat.* 2022;9(3):e1161. doi: 10.1212/NXI.0000000000001161
58. Jorgensen LO, Hyrlov K, Elkjaer M, et al. Cladribine modifies functional properties of microglia. *Clin Exp Immunol.* 2020;201(3):328-40. doi: 10.1111/cei.13473
59. Aybar F, Perez MJ, Marcora MS, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (Cladribine) preferentially inhibits the biological activity of microglial cells. *Int Immunopharmacol.* 2022;105: 108571. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108571
60. Singh V, Voss EV, Benardais K, Stangel M. Effects of 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribine) on primary rat microglia. *J Neuroimmun Pharmacol.* 2012;7:939-50. doi: 10.1007/s11481-012-9387-7
61. Бахтиярова КЗ, Бойко АН, Власов ЯВ и др. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(3):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99
- Вакхтиярова КЗ, Бойко АН, Власов ЯВ, et al. Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):93-9 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99
62. Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2018 May 3;8:35-44. doi: 10.2147/DNND.S161450
63. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. A plain language summary on assessing the long-term effectiveness of cladribine tablets in people living with relapsing multiple sclerosis: The CLASSIC-MS study. *Neurodegener Dis Manag.* 2023;13(5):261-8. doi: 10.2217/nmt-2023-0018
64. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. Long-term follow-up of patients with a first clinical demyelinating event (clinically isolated syndrome) who received cladribine tablets in CLASSIC-MS: Findings for the ORACLE-MS cohort. *Mult Scler.* 2025;31(1):44-58. doi: 10.1177/13524585241302170
65. Tastan B, Arioz BI, Tufekci KU, et al. Dimethyl fumarate alleviates NLRP3 inflammasome activation in microglia and sickness behavior in LPS-challenged mice. *Front Immunol.* 2021;12:737065. doi: 10.3389/fimmu.2021.737065
66. Rosito M, Testi C, Parisi G, et al. Exploring the use of dimethyl fumarate as microglia modulator for neurodegenerative diseases treatment. *Antioxidants.* 2020;9(8):700. doi: 10.3390/antiox9080700
67. Мельников МВ, Шаранова СН, Коновалова ОЕ и др. Влияние глатирамера ацетата на функционирование Th1- и Th17-клеток у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;8(2):151-8. doi: 10.17116/jnevro2018118082121
- Melnikov MV, Sharanova SN, Konovalova OE, et al. The effect of glatiramer acetate on the functioning of Th1 and Th17 cells in patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;8(2):151-8 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2018118082121
68. Sellebjerg F, Cadavid D, Steiner D, et al. Exploring potential mechanisms of action of natalizumab in secondary progressive multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):31-43. doi: 10.1177/1756285615615257
69. Mindur JE, Ito N, Dhib-Jalbut S, Ito K. Early treatment with anti-VLA-4 mAb can prevent the infiltration and/or development of pathogenic CD11b<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells in the CNS during progressive EAE. *PLoS One.* 2014;9(6):e99068. doi: 10.1371/journal.pone.0099068
70. De Kleijn KMA, Martens GJM. Molecular Effects of FDA-Approved Multiple Sclerosis Drugs on Glial Cells and Neurons of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4229. doi: 10.3390/ijms21124229
71. Pul R, Moharreh-Khiabani D, Skuljec J, et al. Glatiramer acetate modulates TNF- $\alpha$  and IL-10 secretion in microglia and promotes their phagocytic activity. *J Neuroimmun Pharmacol.* 2011;6:381-8. doi: 10.1007/s11481-010-9248-1
72. Ten Bosch GJ, Bolk J, Фт Hart BA, Laman JD. Multiple sclerosis is linked to MAPK1/ERK1 overactivity in microglia. *J Mol Med.* 2021;99(8):1033-42. doi: 10.1007/s00109-021-02080-4
73. Konen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: the impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2023;22(5):103312. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103312

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.11.2025 / 19.01.2026 / 20.01.2026

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Карчевская А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

Оганесян И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3831-414X>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>