

**З. В. Салій**, ORCID: 0000-0001-6504-1661**М. І. Салій**, ORCID: 0000-0002-2769-4941ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ПОДВІЙНА РОЛЬ МЕТАБОЛІЗМУ ХОЛЕСТЕРИНУ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ: МІЖ НЕЙРОЗАПАЛЕННЯМ ТА РЕМІЄЛІНІЗАЦІЄЮ

Вступ. Розсіяний склероз (далі – РС) традиційно розглядається як хронічне автоімунне захворювання. Проте обмежена ефективність сучасних засобів модифікуючої терапії щодо зупинки прогресування інвалідизації змушує переглядати суто імуноцентричний підхід на користь вивчення метаболічного гомеостазу клітин глії. Оскільки мієлін є ліпідоспецифічною структурою, дисрегуляція обміну холестерину виходить на перший план патогенезу.

Мета дослідження – систематизувати та критично оцінити сучасні наукові дані щодо подвійної патофізіологічної ролі метаболізму холестерину та його оксистеролових похідних як регуляторів нейрозапалення та лімітуючих факторів ремієлінізації за наявності РС.

Методи дослідження. Застосовано методи інформаційного пошуку й аналітико-порівняльний.

Результати й обговорення. В огляді проаналізовано дихотомію холестеринового обміну у хворих на РС. Системна дисліпідемія та накопичення внутрішньоклітинних кристалів вільного холестерину виступають потужними сигналами небезпеки, що активують інфламасому NLRP3 в мікроглії, тоді як оксистероли (27-ОНС, 7-КС, 25-ОНС) керують хемотаксисом автореактивних лімфоцитів крізь ГЕБ та диференціацією Th17-клітин. З іншого боку, локальна рециркуляція ліпідів у центральній нервовій системі є критичною для виживання олігодендроцитів. Накопичення ефірів холестерину та дефіцит транспортерів ABCA1/G1 призводять до формування «пінистих клітин», що консервують дефект мієліну та блокують дозрівання клітин-попередників олігодендроцитів (OPCs). Невдача периферійного зниження ліпідів статинами (дослідження фази III MS-STAT2) диктує зміну парадигми в бік локальної терапії всередині ЦНС. Потенційними мішенями окреслено агоністи рецепторів LXR/RXR, епігенетичні нутрицевтичні регулятори (SCFAs) та селективні тиреоміметики (Sob-AM2).

Висновки. Холестериновий гомеостаз є ключовим перехрестям між імунною агресією та регенераторним потенціалом ЦНС. Фармакологічна модуляція локального кліренсу ліпідів і осі TREM2/ApoE відкриває нові перспективи для патогенетичного управління прогресуючими формами РС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розсіяний склероз; холестерин; оксистероли; мікроглія; пінисті клітини; ремієлінізація; олігодендроцити.

ВСТУП. Розсіяний склероз (далі – РС) – імуніопосередковане нейродегенеративне захворювання, поширеність якого становить 23,9 випадку на 100 000 населення [1] та має тенденцію до зростання. Значний інтерес до вивчення даної патології пов'язаний з дебютом у молодому віці, хронічним перебігом, інвалідністю, що наростає.

Упродовж десятиліть у патогенезі РС домінувала концепція первинної автоімунної агресії, зумовленої інфільтрацією тканин мозку активованими периферійними Т- та В-лімфоцитами, що призводить до фокального нейрозапалення та руйнування мієлінових оболонок [2; 3]. Проте обмежена ефективність сучасних засобів хворобомодифікуючої терапії щодо зупинки прогресування інвалідизації, особливо за

умов вторинно- та первинно-прогресуючого перебігу хвороби, змушує наукову спільноту переглядати ізольований імуноцентричний підхід [4]. Висунуто концепцію [5], що РС є результатом активації імунної системи в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією та метаболічними порушеннями [6].

Сучасні фундаментальні дослідження демонструють, що ключовим драйвером хронічного, «тліючого» запалення та незворотної нейродегенерації є глибокий метаболічний колапс клітин глії [7]. Оскільки суха маса мієліну на 70–80 % складається з ліпідів, де вільний холестерин є незамінним архітектурним компонентом, що забезпечує компактність, стабільність та ізолюючі властивості мембран, порушення його обміну виходять на перший план [8]. Дисрегуляція холестеринового пулу в центральній нервовій системі (далі – ЦНС) є не просто

пасивним наслідком чи маркером деструкції тканин, а активним патогенетичним перехрестям, яке визначає вектор між імунною агресією та регенераторним потенціалом [9].

Актуальність детального вивчення цієї проблеми зросла після оприлюднення результатів клінічного дослідження MS-STAT2 (III фаза) [10], які не продемонстрували очікуваного ефекту від застосування високих доз симвастатину (80 мг) для уповільнення інвалідизації за наявності РС, що прогресує. Було доведено, що зниження вмісту ліпідів у периферичній крові є недостатнім. Терапевтичний успіх майбутнього лежить у площині таргетної локальної модуляції холестеринного обміну всередині ЦНС – зокрема, через активацію ядерних рецепторів LXR/RXR для відновлення ефлюксу ліпідів [11] або епігенетичну корекцію метаболізму імунних клітин за допомогою нутрицевтиків [12].

Мета роботи – систематизувати та критично оцінити сучасні наукові дані щодо подвійної патофізіологічної ролі метаболізму холестерину та його оксистеролових похідних як регуляторів нейрозапалення та лімітуючих факторів ремієлінізації при РС.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. За темою дослідження проведено пошук і аналіз наукових робіт в електронних базах “PubMed”, “Scopus” за останні 5 років. Застосовано методи інформаційного пошуку й аналітико-порівняльний.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Центральна нервова система є найбільш ліпідомісткою структурою після жирової тканини. Попри те, що маса головного мозку становить лише приблизно 2 % від загальної маси тіла, у ньому зосереджено понад 23–25 % усього пулу етерифікованого холестерину організму [13]. Холестерин у ЦНС розподілений нерівномірно: приблизно 70–80 % його об'єму локалізовано в мієлінових оболонках аксонів, де він забезпечує структурну щільність та електричну ізоляцію мембран, тоді як решта 20–30 % міститься у плазматичних мембранах нейронів і клітин глії, беручи участь у синаптичній передачі, везикулярному транспорті та формуванні ліпідних рафтів [14].

Ключовою фізіологічною особливістю обміну холестерину в ЦНС є його практично повна ізолюваність від системного кровотоку. Щільні контакти ендотеліоцитів гематоенцефалічного бар'єра (далі – ГЕБ), оточені перичитами та відростками астроцитів,

є непроникними для периферійних ліпопротеїнів плазми крові – ліпопротеїнів низької (далі – ЛПНЩ) і високої (далі – ЛПВЩ) щільності. Як наслідок, приблизно 99 % усього холестерину в мозку синтезується безпосередньо *de novo* всередині нервової тканини [15].

У дорослому мозку основним джерелом синтезу холестерину виступають астроцити [16], тоді як нейрони у процесі диференціації суттєво знижують власну експресію ферментів холестеринестерифікації для економії енергетичних ресурсів (АТФ) [17]. Оскільки нейрони потребують постійного припливу холестерину для підтримання синаптичної пластичності та регенерації відростків, у ЦНС функціонує інтегрована транспортна мережа астроцит – нейрон [18].

Вільний холестерин, синтезований астроцитом, транспортується до його мембрани за допомогою АТФ-зв'язувальних касетних транспортерів ABCA1 та ABCG1 [19]. На зовнішній мембрані холестерин з'єднується з аполіпопротеїном Е (ApoE) – головним аполіпопротеїном ЦНС, який утворює дископодібні ліпопротеїнові частки, подібні до периферійних ЛПВЩ. Ці частки секретуються в інтерстицій, де захоплюються нейронами (а під час регенерації – і клітинами-попередниками олігодендроцитів) шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу через рецептори до ЛПНЩ [20].

Для підтримання гомеостазу та запобігання ліпотоксичності мозок має безперервно виводити надлишок холестерину, оскільки механізмів його зворотного катаболізму в ЦНС немає. Оскільки ГЕБ закритий для вільного холестерину, у нейронах експресується унікальний цитохром – фермент холестерин-24-гідроксилаза (CYP46A1). Він конвертує вільний холестерин у метаболіт *24S-гідроксихолестерин* (далі – 24S-ОНС). Додавання гідроксильної групи змінює ліпофільність молекули, дозволяє 24S-ОНС вільно дифундувати крізь ГЕБ у системний кровотік, звідки він транспортується до печінкових жовчних протоків для фінального виведення. Рівень 24S-ОНС у сироватці крові віддзеркалює інтенсивність метаболізму та збереженість пулу нейронів у ЦНС [21].

Дисрегуляція обміну холестерину за наявності розсіяного склерозу (РС) діє як системний і локальний ампліфікатор імунної агресії (рис. 1).

Сучасні дослідження демонструють, що ліпідні аномалії є не просто вторинним наслідком демієлінізації, а активним патогенетичним драйвером, який модулює

Роль холестерину в патогенезі розсіяного склерозу

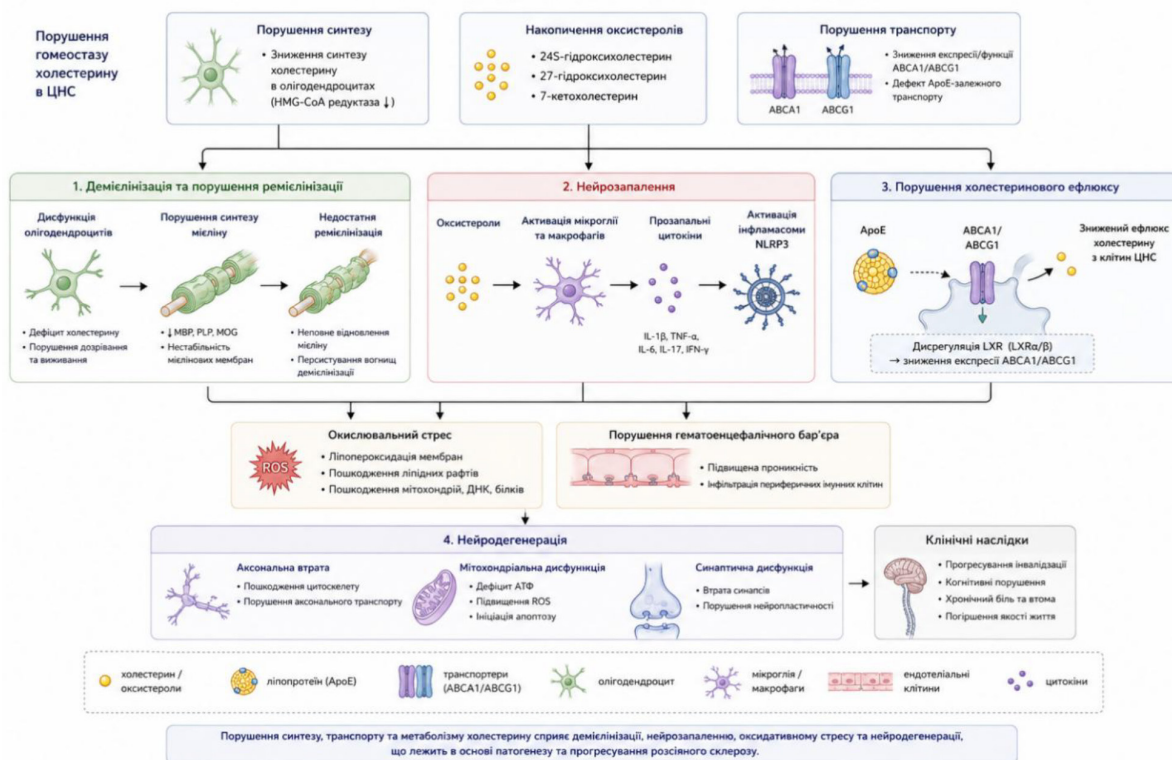


Рис. 1. Роль холестерину в патогенезі розсіяного склерозу

поведінку імунних клітин і провокує загибель нейронів [5].

У гостру фазу демієлінізації у вогнищі пошкодження вивільняється величезна кількість вільного (неестерифікованого) холестерину. У великих концентраціях вільний холестерин є токсичним для клітин ЦНС, оскільки він дестабілізує клітинні мембрани й індукуює апоптоз.

Для безпечного зберігання макрофаги та мікроглія [22] поглинають це мієлінове сміття та швидко перетворюють вільний холестерин на ефіри холестерину [23]. Ефіри холестерину депонуються всередині клітин глії у формі так званих ліпідних крапель. Динаміка накопичення та подальшого розщеплення цих ефірів чітко корелює з фазами патологічного процесу: пік накопичення припадає на розпал демієлінізації, а їх поступове зникнення свідчить про початок регенерації [23].

У пацієнтів із хронічними та такими, що прогресують, формами РС цей метаболічний ланцюжок розривається. Коли мікроглія хронічно переважана ефірами холестерину, вона трансформується в патологічний прозапальний фенотип пінистих клітин [24]. Хронічне утримання ліпідів у пінистих клітинах блокує кліренс вогнища. Дослідження

показують, що присутність нерозщеплених ефірів холестерину та залишків мієліну в позаклітинному просторі діє як потужний інгібітор для клітин-попередників олігодендроцитів. Вони втрачають здатність мігрувати в зону пошкодження та диференціюватися у зрілі, мієлінізуючі олігодендроцити [24].

Оскільки сам холестерин не може вільно долати ГЕБ, ключовими імунорегаторними медіаторами між ЦНС та периферійною імунною системою стають його окислені похідні – окистероли:

– *24S-гідроксистерин (24S-OHC)*: (продукт ферменту CYP46A1) у фізіологічних концентраціях зміщує баланс у бік регуляторних Т-клітин, стимулює експресію супресорного фактору Foxp3, проте його рівень за наявності прогресуючого РС катастрофічно знижується через загибель нейронів [25];

– *27-гідроксистерин (27-OHC)* синтезується на периферії ферментом CYP27A1 і легко проникає в мозок. Він виступає як прямий ендogenous агоніст ядерних рецепторів RORγt (Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t). Активація RORγt є критично необхідним кроком для диференціації наївних CD4⁺ Т-клітин у патогенні Th17-лімфоцити. Th17-клітини експресують

молекули адгезії, проникають у ЦНС і виділяють велику кількість глутамату та IL-17, чинячи пряму цитотоксичну дію на олігодендроцити [26–28];

– 25-гідроксихолестерин (25-ОНС). У відповідь на запальні цитокини мікроглія різко активує вісь ферменту Ch25h, що призводить до локального «вибуху» концентрації 25-ОНС у вогнищах демієлінізації [29]. 25-ОНС є ключовим драйвером міграції патогенних Т- та В-клітин крізь ГЕБ безпосередньо в зону демієлінізації, паралельно пригнічує супресорний потенціал Т-регуляторних клітин через обмеження секреції IL-10 [30];

– 7-кетохолестерин (далі – 7-КС) є продуктом автоокиснення холестерину. 7-КС має виражені проапоптотичні та цитотоксичні властивості щодо нейронів і астроцитів, а його рівень в лікворі зростає внаслідок прогресування хвороби [31–33].

Усі оксистероли, що виявляються в організмі пацієнтів, поділяють на дві великі групи: ті, що утворюються внаслідок фізіологічних ензиматичних реакцій (24S-ОНС, 27-ОНС, 25-ОНС), та ті, що виникають внаслідок неферментативного автоокиснення холестерину під дією вільнорадикального стресу (7-КС, 7 α -ОНС) [34].

Дослідження показують чіткий дисбаланс цих метаболітів у пацієнтів із РС [26; 31; 35] (табл. 1).

Фундаментальні дослідження 2024–2025 рр. на моделях індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC), отриманих безпосередньо від пацієнтів із прогресуючим РС, виявили генетично детерміноване перепрограмування ліпідного обміну. Клітини пацієнтів демонструють гіперактивацію шляху біосинтезу холестерину

автономно в ЦНС, що є безпосередньою причиною нейротоксичності та дегенерації аксонів [36].

Цей центральний дисметаболізм холестерину (зокрема, зниження індексу центрального синтезу та порушення роботи CYP46A1) має чітке клінічне відображення. Рівень холестеринових метаболітів у лікворі та сироватці крові прямо корелює з концентрацією легких ланцюгів нейрофіламентів (NfL) – золотого стандарту біомаркерів гострого аксонального пошкодження. Високий рівень системного холестерину на тлі падіння його пулу в лікворі дзеркально повторює криву росту NfL, що доводить прямий зв'язок між дефектами обміну ліпідів та інтенсивністю нейродегенерації [21; 35].

Оскільки суха маса мієліну на 70–80 % складається з ліпідів, де холестерин є критично важливим структурним компонентом (забезпечує щільність та електричну ізоляцію мембран), відновлення мієлінової оболонки фізично неможливе без адекватного локального метаболізму стеролів [8]. Процес ремієлінізації – це складний часовий континуум, успіх якого залежить від балансу між утилізацією залишків зруйнованого мієліну [5] та доступністю пулу вільного холестерину для нових олігодендроцитів [37].

Підвищені рівні аполіпопротеїну А-1 (Апо-А-I) у сироватці крові та лікворі в пацієнтів із РС, на думку авторів [38], можуть відображати зростання вмісту холестерину в ЦНС (результат демієлінізації та нейрозапальної активності) та підвищену проникність ГЕБ.

Оскільки власні потужності олігодендроцитів щодо синтезу холестерину *de novo* є обмеженими й споживають забагато енергії (АТФ), саме ця рециркуляція холестерину через шлях Аро-Е є головним лімітуючим

Таблиця 1 – Оксистероли як біохімічні маркери при РС

Оксистерол	Походження	Динаміка при РС	Клінічне значення / Кореляція
24S-ОНС	Ензиматичне (нейрони, ЦНС)	↑ на ранніх стадіях (загострення); ↓ за прогресування (вторинно- та первинно-прогресуючий РС)	Пряма кореляція з атрофією мозку, за даними MPT та високими балами EDSS. Маркер втрати нейронів
27-ОНС	Ензиматичне (периферія, ГЕБ)	↑ у лікворі та плазмі за прогресуючого РС (особливо в жінок)	Маркер руйнування ГЕБ; корелює з об'ємом T2-вогнищ на MPT; стимулює Th17-імуногенез
25-ОНС	Ензиматичне (мікроглія, макрофаги)	↑ у лікворі під час загострень, залишається високим у разі прогресування ↓ у плазмі крові	Регулює хемотаксис В- і Т-клітин у ЦНС через рецептор GPR183 (EBI2). Маркер активності запалення
7-КС	Автоокиснення (оксидативний стрес)	↑ у лікворі; ↑ у крові в разі конверсії у вторинно-прогресуючий РС	Чинить пряму нейротоксичну дію на олігодендроцити й аксони; маркер «тліючого» РС

Примітка: 24S-ОНС – 24S-гідроксихолестерин; 27-ОНС – 27-гідроксихолестерин; 25-ОНС – 25-гідроксихолестерин; 7-КС – 7-кетохолестерин.

фактором і паливом для побудови нової архітекτονіки мієліну [39].

У фізіологічних умовах завдяки активації печінкових X-рецепторів (далі – LXR) 24S-гідроксихолестерином, що здатний проникати через ГЕБ, забезпечується реципрочно регуляція метаболізму холестерину як у ЦНС, так і на системному периферійному рівні [40]. Нині активно обговорюється терапевтичний потенціал фармакологічної модуляції рецепторів LXR за наявності РС, зважаючи на їхній регуляторний вплив на проліферацію CD4+ лімфоцитів, а також на процеси диференціації та поляризації макрофагів і Т-клітин [41]. Синтетичні агоністи LXR демонструють потужний подвійний ефект: вони ефективно знижують секрецію прозапальних цитокінів активованою мікроглією і водночас створюють сприятливе мікрооточення для дозрівання олігодендроцитів. Головним викликом нині залишається подолання системних побічних ефектів LXR-агоністів (як-от стеатоз печінки та гіпертригліцеридемія), що стимулює розроблення тканинно-специфічних молекул із селективною дією суто в межах ЦНС [11].

Клінічні дані підтверджують стійкий зв'язок між периферійним профілем ліпідів і активністю РС. Підвищення рівнів загального холестерину та ЛПНЩ у сироватці крові чітко корелює із прискореним прогресуванням інвалідації за шкалою EDSS та збільшенням об'єму вогнищ на МРТ [40]. Навпаки, ЛПВЩ демонструють нейропротекторний ефект завдяки вмісту антиоксидантного ферменту параоксонази та здатності пригнічувати молекули адгезії на ендотелії судин. Наднизький або дефектний ефлюкс холестерину на периферії асоціюється з дисфункцією ендотелію та підвищенням проникності ГЕБ, що полегшує міграцію імунних клітин у ЦНС [5].

Масштабні епідеміологічні та менделівські рандомізаційні генетичні дослідження спростовують первинну причинно-наслідкову роль периферійної дисліпідемії в розвитку патологічного процесу у хворих на РС [42; 43]. Тобто виявлені системні метаболічні розлади є радше наслідком захворювання та деструкції мієлінового пулу в ЦНС, ніж його першопричиною. Зокрема, у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим перебігом РС та низьким індексом маси тіла ($IMT \leq 23 \text{ кг/м}^2$) було встановлено низку якісних і функціональних порушень ліпопротеїнів, що може виступати додатковим фактором прогресування хвороби в цієї когорти [44].

На виражені порушення ліпідного гомеостазу вказують також результати роботи А. Makris зі співавторами [45]: пацієнти з активним рецидивно-ремітуючим РС мали значно нижчий рівень ЛПВЩ порівняно зі значеннями контрольної групи на тлі суттєво вищих рівнів загального холестерину та тригліцеридів.

Дослідники констатували, що вищий фізіологічний рівень ЛПВЩ чітко корелює з меншим ступенем інвалідації в разі прогресування РС [45; 46]. Навпаки, підвищені сироваткові концентрації загального холестерину, ЛПНЩ та їхніх окислених метаболітів прямо асоціюються з ознаками прогресування захворювання за шкалою EDSS та негативною МРТ-картиною – збільшенням кількості нових Т2-вогнищ з ознаками гадолінієвої активності [47; 48], та ознаками прискореної атрофії головного мозку [40].

Оцінюванням вищих мозкових функцій згідно з роботою S. Sanaie (2024 p.) [49] було встановлено помірний зв'язок між загальним вмістом ліпідів сироватки та когнітивним функціонуванням пацієнтів за Монреальською шкалою (далі – MoCA-тест). Водночас рівень нейроспецифічного 24S-гідроксихолестерину продемонстрував залежність від показників тесту символічно-цифрової модальності (далі – SDMT), що підтверджує його значення як маркера збереженості нейрональних мереж.

Окрім того, у дослідженні А. Damiza-Detmer [6] підтверджено суттєві зрушення ліпідного профілю в пацієнтів із РС, які безпосередньо корелювали з біомаркерами ендотеліальної дисфункції, IMT, а також загальною тривалістю захворювання та поточним значенням шкали EDSS.

Глибокий дефіцит центрального ліпідного обміну підтверджують дані дослідження L. Griffiths зі співавторами [21]. Автори зафіксували значне зниження абсолютного рівня холестерину безпосередньо в мозковій тканині, виражену дисрегуляцію вмісту 25-ОНС, 27-ОНС та 3 β -гідроксихолестеринової кислоти у спинномозковій рідині пацієнтів, а також суттєво знижену нейрон-специфічну експресію ферменту CYP46A1. Встановлена чітка залежність цих стерольних індексів від характеру перебігу та темпів прогресування інвалідації дозволила авторам обґрунтувати перспективність розроблення методів фармакологічної модуляції CYP46A1 як нової стратегії управління прогресуючими формами РС.

У разі загострень РС в пацієнтів фіксували транзиторно підвищені рівні 24S-ОНС,

що відображає процеси активного руйнування мієліну та первинний кліренс ліпідного сміття глією [40].

Оксистероли нині розглядаються як ефективні терапевтичні біомаркери для комплексного оцінювання успішності та моніторингу лікування РС. Зокрема, високоефективна терапія Наталізумабом у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим РС приводить до значного зниження концентрацій 24S-ОНС та 27-ОНС у цереброспінальній рідині [50]. Це виступає прямим клінічним доказом того, що препарат успішно відновлює функціональну цілісність ГЕБ та пригнічує процеси активної нейродегенерації. Натомість у перші тижні лікування інтерферонами-бета фіксували транзиторне підвищення рівнів 25-ОНС та 7 α -ОНС у сироватці крові пацієнтів [51], що супроводжувалося раннім зниженням вмісту загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів і ЛПВЩ [52]. Інші препарати хворобомодифікуючої терапії, як-от Фінголімод і Диметилфумарат, навпаки, сприяють довготривалому підвищенню рівнів ЛПВЩ та Апо-А-I, що чітко корелює зі зниженням частоти клінічних загострень та уповільненням темпів прогресування інвалідизації [53; 54].

Водночас результати нещодавнього масштабного міжнародного клінічного дослідження фази III (MS-STAT2) продемонстрували, що ізольоване системне зниження рівня холестерину за допомогою високих доз статинів (зокрема, Симвастатину в дозі 80 мг/добу) не забезпечує статистично значущого уповільнення прогресування інвалідизації в пацієнтів із вторинно-прогресуючим перебігом [10]. Це підтверджує гіпотезу про те, що периферійна модифікація ліпідів є недостатньою для контролю внутрішньочеребральних процесів.

Натомість успіхи експериментальної фармакології останніх років доводять, що саме пряма модуляція кліренсу ефірів холестерину безпосередньо у клітинах глії дозволяє розірвати патологічний каскад блокування тканинної регенерації. Найбільш обнадійливі результати демонструють селективні тиреоміметичні сполуки, зокрема проліки Sob-AM2. Завдяки здатності ефективно долати ГЕБ, Sob-AM2 забезпечує швидке очищення вогнищ демієлінізації від токсичного ліпідного сміття та усуває метаболічний блок дозрівання клітин-попередників олігодендроцитів (OPCs) [23].

Паралельним науковим проривом стало вивчення рецепторів TREM2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*) на

мікроглії, які виступають основними сенсорами ліпідів зруйнованого мієліну. Експериментальні дані свідчать, що спрямоване посилення сигналіngu TREM2 суттєво прискорює лізосомальний гідроліз ефірів холестерину всередині фагоцитів і запускає активний ефлюкс вільного холестерину для будівництва нових мієлінових оболонок. Цей механізм створює синергічний регенераторний ефект за сумісного застосування із центрально-діючими тиреоміметиками [55].

ВИСНОВКИ. 1. Метаболізм холестерину за наявності розсіяного склерозу має подвійну спрямованість. Системна дисліпідемія (гіперхолестеринемія, підвищення рівнів ЛПНЩ) та внутрішньоклітинне випадання в осад кристалів вільного холестерину посилюють нейрозапалення через активацію інфламасоми NLRP3 у мікроглії. Паралельно із цим накопичення токсичних оксистеролів (27-ОНС, 7-КС) стимулює диференціацію патогенних Th17-клітин. Водночас адекватний локальний синтез і ефективна гліальна рециркуляція холестерину в ЦНС є головним лімітуючим фактором для життєздатності олігодендроцитів і успішної ремієлінізації.

2. Хронічне перевантаження резидентних фагоцитів ліпідним сміттям у вогнищах демієлінізації призводить до формування прозапального фенотипу «пінистих клітин». Порушення ефлюксу ефірів холестерину із цих клітин через дефіцит транспортерів ABCA1/G1 консервує дефект мієліну та блокує диференціацію клітин-попередників олігодендроцитів (OPCs), що лежить в основі стійкого аксонального дефіциту та незворотної нейродегенерації за наявності прогресуючих форм РС.

3. Обмежена ефективність периферійного зниження ліпідів високими дозами статинів (за даними дослідження фази III MS-STAT2) диктує необхідність зміщення фокуса на локальну модуляцію холестеринового обміну всередині ЦНС. Найбільш перспективними стратегіями майбутньої терапії є активація ядерних рецепторів LXR/RXR для стимуляції АроЕ-залежного транспорту ліпідів, застосування епігенетичних нутрицевтичних регуляторів для корекції метаболічного профілю лімфоцитів, а також використання селективних CNS-проникних тиреоміметиків (як-от Sob-AM2) для відновлення гліального кліренсу та прискорення ремієлінізації.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ (ДЖЕРЕЛО ФІНАНСУВАННЯ): Власні кошти авторів.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: Автори рукопису засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась суто на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоніфіковані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку із цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики "COPE" (Committee on Publication Ethics).

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CREDIT: З. В. Салій – розроблення ідеї та дизайну дослідження, проведення огляду літератури та написання тексту, формування концепції дослідження, виконання аналізу й обговорення результатів.

М. І. Салій – проведення огляду літератури та написання тексту, формування концепції дослідження, виконання аналізу й обговорення результатів.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Khan, G., & Hashim, M. J. (2025). Epidemiology of multiple sclerosis: Global, regional, national and sub-national-level estimates and future projections. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 15 (1), 21. <https://doi.org/10.1007/s44197-025-00353-6>
2. Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J., & Weiner, H. L. (2018). Multiple sclerosis: Mechanisms and immunotherapy. *Neuron*, 97 (4), 742–768. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
3. Krumbholz, M., Derfuss, T., Hohlfeld, R., & Meinl, E. (2012). B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 8, 613–623. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.203>
4. Tur, C., & Rocca, M. A. (2024). Progression independent of relapse activity in multiple sclerosis: Closer to solving the pathologic puzzle. *Neurology*, 102 (1), e207936. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207936>
5. Damiza-Detmer, A., Pawełczyk, M., & Głąbiński, A. (2026). The role of lipid alteration in multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 27 (2), 812. <https://doi.org/10.3390/ijms27020812>

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (DATA AVAILABILITY): Автори рукопису засвідчують, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) і статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису (З. В. Салій, М. І. Салій) засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту "GAIDeT" (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025), за повного людського нагляду було делеговано завдання з генерації ілюстрації, виконаної за допомогою ChatGPT (GPT-5 mini, OpenAI, 2026). Усі результати, отримані за допомогою цих інструментів, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати.

6. Damiza-Detmer, A., Pawełczyk, M., Bednarski, I., Szpakowski, P., & Głąbiński, A. (2026). Lipid alterations and endothelial dysfunction are associated with multiple sclerosis pathophysiology. *Scientific Reports*, 16 (1), 14263. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-44767-z>
7. Pukoli, D., & Vécsei, L. (2023). Smouldering lesion in MS: Microglia, lymphocytes and pathobiochemical mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (16), 12631. <https://doi.org/10.3390/ijms241612631>
8. Hu, Z. L., Yuan, Y. Q., Tong, Z., Liao, M. Q., Yuan, S. L., Jian, Y., Yang, J. L., & Liu, W. F. (2023). Reexamining the causes and effects of cholesterol deposition in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 60 (12), 6852–6868. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03529-y>
9. Podbielska, M., O'Keeffe, J., & Pokryszko-Dragan, A. (2021). New insights into multiple sclerosis mechanisms: Lipids on the track to control inflammation and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (14), 7319. <https://doi.org/10.3390/ijms22147319>

10. Chataway, J., Williams, T., Blackstone, J., John, N., Braisher, M., De Angelis, F., Bianchi, A., Calvi, A., Doshi, A., Apap Mangion, S., Wade, C., Bordea, E., Merry, R., Barton, G., Lyle, D., Jarman, E., Mahad, D., Shehu, A., Arun, T., & McDonnell, G., ... MS-STAT2 Investigators. (2025). Effect of repurposed simvastatin on disability progression in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT2): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 406 (10512), 1611–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01039-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01039-6)
11. Zhang, R., Wuerch, E., Yong, V. W., & Xue, M. (2024). LXR agonism for CNS diseases: Promises and challenges. *Journal of Neuroinflammation*, 21 (1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03056-0>
12. Loreface, L., & Zoledziewska, M. (2024). Propionic acid impact on multiple sclerosis: Evidence and challenges. *Nutrients*, 16 (22), 3887. <https://doi.org/10.3390/nu16223887>
13. Björkhem, I., & Meaney, S. (2004). Braincholesterol: Long secret life behind a barrier. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24 (5), 806–815. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000120374.59826.1B>
14. Saher, G., Brügger, B., Lappe-Siefke, C., Möbius, W., Tozawa, R., Wehr, M.C., Wieland, F., Ishibashi, S., & Nave, K.A. (2005). High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nature Neuroscience*, 8 (4), 468–475. <https://doi.org/10.1038/nn1426>
15. Liu, B., Meng, Q., Gao, X., Sun, H., Xu, Z., Wang, Y., & Zhou, H. (2023). Lipid and glucose metabolism in senescence. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1157352. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1157352>
16. Raulin, A. C., Martens, Y. A., & Bu, G. (2022). Lipoproteins in the central nervous system: From biology to pathobiology. *Annual Review of Biochemistry*, 91, 731–759. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-032620-104801>
17. Chang, T. Y., Yamauchi, Y., Hasan, M. T., & Chang, C. (2017). Cellular cholesterol homeostasis and Alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research*, 58 (12), 2239–2254. <https://doi.org/10.1194/jlr.R075630>
18. Bolaños, J. P., & Almeida, A. (2026). Signaling roles for astrocytic lipid metabolism in brain function. *EMBO Reports*, 27 (3), 573–580. <https://doi.org/10.1038/s44319-025-00683-3>
19. Tcw, J., Qian, L., Pipalia, N. H., Chao, M. J., Liang, S. A., Shi, Y., ... Goate, A. M. (2022). Cholesterol and matrisome pathways dysregulated in astrocytes and microglia. *Cell*, 185 (13), 2213–2233.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.017>
20. Marais, A. D. (2026). Apolipoprotein E and cholesterol metabolism. In R. Oriá, J. W. Ashford, & C. J. Smith (Eds.), *Apolipoprotein E*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-96089-5_1
21. Griffiths, L., Hawkins, K., Yutuc, E., Angelini, R., Fosuah, R., Pacciarini, M., Dickson, A., Robertson, N., Childs, L., Loveless, S., Tallantyre, E., Griffiths, W. J., Wang, Y., & Howell, O. W. (2025). Sterol imbalances and cholesterol-24-hydroxylase dysregulation are linked to the underlying progression of multiple sclerosis. *Brain Pathology*, 35 (5), e70001. <https://doi.org/10.1111/bpa.70001>
22. Sen, M. K., Mahns, D. A., Coorssen, J. R., & Shortland, P. J. (2022). The roles of microglia and astrocytes in phagocytosis and myelination: Insights from the cuprizone model of multiple sclerosis. *Glia*, 70 (7), 1215–1250. <https://doi.org/10.1002/glia.24148>
23. De Silva Mohotti, N., Williams, J. M., Binjawadagi, R., Kobayashi, H., Dedunupitiya, D., Petersen, J. M., Garcia, A., & Hartley, M. D. (2026). Temporal dynamics of CNS cholesterol esters correlate with demyelination and remyelination. *ACS Chemical Neuroscience*, 17 (1), 160–172. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5c00703>
24. Matejuk, A., Matejuk, S., Offner, H., & Vandenbark, A. A. (2025). Altered lipid metabolism in CNS demyelination and remyelination are key elements driving progressive MS. *International Journal of Molecular Sciences*, 26 (17), 8314. <https://doi.org/10.3390/ijms26178314>
25. Wang, T., Cui, S., Hao, L., Liu, W., Wang, L., Ju, M., Feng, W., & Xiao, R. (2022). Regulation of Th17/Treg balance by 27-hydroxycholesterol and 24S-hydroxycholesterol correlates with learning and memory ability in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (8), 4370. <https://doi.org/10.3390/ijms23084370>
26. Mukhopadhyay, S., Fellows, K., Browne, R. W., Khare, P., Krishnan Radhakrishnan, S., Hagemeyer, J., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., & Ramanathan, M. (2017). Interdependence of oxysterols with cholesterol profiles in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23 (6), 792–801. <https://doi.org/10.1177/1352458516666187>
27. Brucklacher-Waldert, V., Stuermer, K., Kolster, M., Wolthausen, J., & Tolosa, E. (2009). Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain*, 132 (12), 3329–3341. <https://doi.org/10.1093/brain/awp289>
28. Antel, J., Bittner, S., & Zipp, F. (2021). Pro-inflammatory T helper 17 directly harms oligodendrocytes in neuroinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118 (34), e2025813118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025813118>
29. Larochelle, C., Wasser, B., Jamann, H., Löffel, J. T., Cui, Q. L., Romero, J., Toral-Rios, D., et al. (2024). 25-Hydroxycholesterol promotes brain cytokine production and leukocyte infiltration in a mouse model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 21, 251. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03233-1>
30. Odnoshivkina, U. G., Kuznetsova, E. A., & Petrov, A. M. (2022). 25-Hydroxycholesterol as a signaling molecule of the nervous system. *Biochemistry (Moscow)*, 87 (6), 524–537. <https://doi.org/10.1134/S0006297922060049>
31. Choi, C., & Finlay, D. K. (2020). Diverse immunoregulatory roles of oxysterols – The oxidized cholesterol metabolites. *Metabolites*, 10 (10), 384. <https://doi.org/10.3390/metabo10100384>
32. de Freitas, F. A., Levy, D., Reichert, C. O., Cunha-Neto, E., Kalil, J., & Bydlowski, S.P. (2022). Effects of oxysterols on immune cells and related diseases. *Cells*, 11 (8), 1251. <https://doi.org/10.3390/cells11081251>

33. Fellows Maxwell, K., Bhattacharya, S., Bodziak, M. L., Jakimovski, D., Hagemeyer, J., Browne, R. W., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., & Ramanathan, M. (2019). Oxysterols and apolipoproteins in multiple sclerosis: A 5-year follow-up study. *Journal of Lipid Research*, 60 (7), 1190–1198. <https://doi.org/10.1194/jlr.M089664>
34. Vejux, A., Ghzaïel, I., Nury, T., Schneider, V., Charrière, K., Sghaier, R., Zarrouk, A., Leoni, V., Moreau, T., & Lizard, G. (2021). Oxysterols and multiple sclerosis: Physiopathology, evolutive biomarkers and therapeutic strategy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 210, 105870. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105870>
35. Moles, L., Konings, M., Bravo-Miana, R.D.C., Crespillo-Velasco, H., Prada, Á., Castillo-Triviño, T., Plat, J., & Otaegui, D. (2025). Unraveling cholesterol metabolism in multiple sclerosis: Gender-specific patterns and predictive biomarkers. *Neurobiology of Disease*, 217, 107143. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.107143>
36. Ionescu, R. B., Nicaise, A. M., Reisz, J. A., Williams, E. C., Prasad, P., Willis, C. M., Simões-Abade, M. B. C., Sbarro, L., Dzieciatkowska, M., Stephenson, D., Suarez Cubero, M., Rizzi, S., Pirvan, L., Peruzzotti-Jametti, L., Fossati, V., Edenhofer, F., Leonardi, T., Frezza, C., Mohorianu, I., ... Pluchino, S. (2024). Increased cholesterol synthesis drives neurotoxicity in patient stem cell-derived model of multiple sclerosis. *Cell Stem Cell*, 31 (11), 1574–1590. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.09.014>
37. Gao, Y. H., & Li, X. (2023). Cholesterol metabolism: Towards a therapeutic approach for multiple sclerosis. *Neurochemistry International*, 164, 105501. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105501>
38. Rajha, H. E., Hassanein, A., Mesilhy, R., Nurulhaque, Z., Elghoul, N., Burgon, P. G., Al Saady, R. M., & Pedersen, S. (2025). Apolipoprotein A (ApoA) in neurological disorders: Connections and insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 26 (16), 7908. <https://doi.org/10.3390/ijms26167908>
39. Molina-Gonzalez, I., Holloway, R. K., Jiwaji, Z., Dando, O., Kent, S. A., Emelianova, K., Lloyd, A. F., Forbes, L. H., Mahmood, A., Skripuletz, T., Gudi, V., Febery, J. A., Johnson, J. A., Fowler, J. H., Kuhlmann, T., Williams, A., Chandran, S., Stangel, M., Howden, A. J. M., ... Miron, V. E. (2023). Astrocyte-oligodendrocyte interaction regulates central nervous system regeneration. *Nature Communications*, 14, 3372. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39046-8>
40. Lorincz, B., Jury, E. C., Vrablik, M., Ramanathan, M., & Uher, T. (2022). The role of cholesterol metabolism in multiple sclerosis: From molecular pathophysiology to radiological and clinical disease activity. *Autoimmunity Reviews*, 21 (6), 103088. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103088>
41. Pineda-Torra, I., Siddique, S., Waddington, K. E., Farrell, R., & Jury, E. C. (2021). Disrupted lipid metabolism in multiple sclerosis: A role for liver X receptors? *Frontiers in Endocrinology*, 12, 639757. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639757>
42. Almrhamhi, M. M., Finan, C., Storm, C. S., Schmidt, A. F., Kia, D. A., Coneys, R., Chopade, S., Hingorani, A. D., & Wood, N. W. (2023). Exploring the role of plasma lipids and statin interventions on multiple sclerosis risk and severity: A Mendelian randomization study. *Neurology*, 101 (17), e1729 – e1740. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207777>
43. Yuan, S., Xiong, Y., & Larsson, S. C. (2021). An atlas on risk factors for multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Journal of Neurology*, 268 (1), 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10119-8>
44. Jorissen, W., Wouters, E., Bogie, J. F. J., Vanmierlo, T., Noben, J. P., Sviridov, D., Hellings, N., Somers, V., Valcke, R., Vanwijmeersch, B., Stinissen, P., Mulder, M. T., Remaley, A. T., & Hendriks, J. J. A. (2017). Relapsing-remitting multiple sclerosis patients display an altered lipoprotein profile with dysfunctional HDL. *Scientific Reports*, 7, 43410. <https://doi.org/10.1038/srep43410>
45. Makris, A., Palli, N., Lontos, A., Rizos, E. C., Tsioutis, C., Papadopoulos, D., & Agouridis, A.P. (2025). High-density lipoprotein cholesterol and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Sciences – Atherosclerotic Diseases*, 10, e69–e77. <https://doi.org/10.5114/amsad/204578>
46. Wicks, T. R., Nehzat, N., Wolska, A., Shalaurova, I., Browne, R. W., Weinstock-Guttman, B., Jakimovski, D., Zivadinov, R., Remaley, A. T., Otvos, J., & Ramanathan, M. (2024). Dyslipidemias in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 91, 105841. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105841>
47. Oppong, A. E., Coelewijn, L., Robertson, G., Martin-Gutierrez, L., Waddington, K. E., Dönnies, P., Nytrova, P., Farrell, R., Pineda-Torra, I., & Jury, E. C. (2024). Blood metabolomic and transcriptomic signatures stratify patient subgroups in multiple sclerosis according to disease severity. *iScience*, 27 (3), 109225. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109225>
48. Lorincz, B., Vrablik, M., Murali, R., Havrdova, E. K., Horakova, D., Krasensky, J., Vaneckova, M., & Uher, T. (2024). Lipid and brain volumetric measures in multiple sclerosis patients: Findings from a large observational study. *Acta Neurologica Belgica*, 124 (6), 1981–1988. <https://doi.org/10.1007/s13760-024-02676-w>
49. Sanaie, S., Koohi, N., Mosaddeghi-Heris, R., Rezai, S., Movagharnia, E., Karimi, H., Moghaddamziabari, S., Hamzehzadeh, S., Gholipour-Khalili, E., Talebi, M., & Naseri, A. (2024). Serum lipids and cognitive outcomes in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 85, 105530. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105530>
50. Giacomini, P. S. (2018). Rebound disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24 (8), 1137–1138. <https://doi.org/10.1177/1352458518772913>
51. Mutemberezi, V., Guillemot-Legris, O., & Muccioli, G. G. (2016). Oxysterols: From cholesterol metabolites to key mediators. *Progress in Lipid Research*, 64, 152–169. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.09.002>
52. Uher, T., Fellows, K., Horakova, D., Zivadinov, R., Vaneckova, M., Sobisek, L., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Bergsland, N., Weinstock-Guttman, B., Havrdova, E., & Ramanathan, M. (2017). Serum lipid profile changes predict neurodegeneration in interferon-β1a-treated multiple sclerosis patients. *Journal of Lipid Research*, 58 (2), 403–411. <https://doi.org/10.1194/jlr.M072751>

53. Blumenfeld Kan, S., Staun-Ram, E., Golan, D., & Miller, A. (2019). HDL-cholesterol elevation associated with fingolimod and dimethyl fumarate therapies in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical*, 5 (4), 2055217319882720. <https://doi.org/10.1177/2055217319882720>

54. Rauma, I., Huhtala, H., Soilu-Hänninen, M., & Kuusisto, H. (2020). Lipid profile alterations during

fingolimod treatment in multiple sclerosis patients. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*, 15(4), 567–569. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09937-4>

55. Yu, J. B., Hong, C., Ren, X. W., Guo, W., Chen, Y. F., Ji, J., Zhang, X. Y., & Sun, X. L. (2025). FTY720 modulating microglia-mediated cholesterol recycling via TREM2 promotes remyelination following ischemic damage. *Stroke*, 56 (7), 1897–1908. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.049745>

Адреса для листування: saliy@tdmu.edu.ua

Z. V. Saliy, M. I. Saliy

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

THE DUAL ROLE OF CHOLESTEROL METABOLISM IN MULTIPLE SCLEROSIS: FROM NEUROINFLAMMATION TO REMYELINATION

Summary

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is traditionally conceptualized as a chronic autoimmune disorder. However, the limited efficacy of current disease-modifying therapies in halting disability progression challenges the purely immunocentric view, driving interest toward glial immunometabolism. Given that myelin is a lipid-dense structure, cholesterol dysregulation has emerged as a primary focus in MS pathogenesis.

The aim of the study – to systematize and critically evaluate recent scientific data regarding the dual pathophysiological role of cholesterol and its oxysterol derivatives as modulators of neuroinflammation and rate-limiting factors in remyelination.

Research Methods. The study employed information retrieval and analytical-comparative methods.

Results and Discussion. This review analyzes the dichotomy of cholesterol pathways in MS. Systemic dyslipidemia and intracellular free cholesterol crystallization act as danger signals that trigger the NLRP3 inflammasome in microglia, while oxysterols (27-OHC, 7-KC, 25-OHC) drive autoreactive lymphocyte trafficking across the BBB via EBI2 and promote Th17 differentiation. Conversely, local lipid recycling within the CNS is indispensable for oligodendrocyte survival. Impaired lipid efflux and ABCA1/G1 deficiency result in «foam cell» formation, accumulating cholesterol esters and blocking oligodendrocyte progenitor cell (OPC) maturation. The failure of peripheral lipid-lowering with statins in the phase III MS-STAT2 trial underscores the necessity of targeting intra-CNS pathways. Promising options include LXR/RXR agonists, epigenetic nutraceutical regulators (SCFAs), and CNS-selective thyromimetics (Sob-AM2).

Conclusions. Cholesterol homeostasis is a pivotal checkpoint balancing immune-mediated damage and neuroregenerative capacity in MS. Pharmacological targeting of local lipid clearance and the TREM2/ApoE axis offers innovative strategic avenues for managing progressive multiple sclerosis.

KEY WORDS: multiple sclerosis; cholesterol; oxysterols; microglia; foam cells; remyelination; oligodendrocytes.

Дата першого надходження статті до видання: 10.07.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 05.09.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.09.2026