

А. В. Смирнов^{1,2}, **И. Н. Тюренков**¹, **А. И. Бисинбекова**^{1,2}✉, **Д. А. Бакулин**¹,
М. Р. Экова^{1,2}, **Ю. И. Великородная**^{1,2}, **О. Ю. Лежнина**³, **Д. Ю. Гуров**¹, **Л. С. Быхалов**¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

³ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ aandm08@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ IBA1 В ПЕРВИЧНОЙ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

Аннотация. Цель исследования. Характеристика особенностей экспрессии Iba1 в первичной соматосенсорной коре при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа (СД1Т). **Материал и методы.** Моделирование сахарного диабета проводили на белых беспородных лабораторных крысах-самках в возрасте 12 мес. Животные были разделены на 5 групп: группа интакта, группа сахарного диабета 1-го типа без лечения, группа фармакологической коррекции аминалоном, мефаргином и сукцикардом. Сахарный диабет (СД) моделировали однократным внутрибрюшинным введением растворенного в цитратном буфере (0,1 М, рН 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации. Лечение начинали через 6 месяцев после моделирования СД. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). **Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) первичной соматосенсорной коры интактных крыс была выявлена умеренная, местами выраженная экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) Iba1 в клетках микроглии. Преимущественно микроглия имела мелкое тело и длинные отростки. В группе СД1Т отмечалось уменьшение иммунорезистивных клеток, они имели вид округлых клеток с короткими отростками. В группах фармакокоррекции – экспрессия ИРМ Iba1 в клетках микроглии представлена преимущественно разветвленной микроглией. **Выводы.** При ИГХ первичной соматосенсорной коры было выявлено снижение относительной площади ИРМ Iba1 в группе диабетических крыс в сравнении с группой интакта. Характер экспрессии в группе СД1Т отличался от группы интакта тем, что микроглия имела более округлую форму с короткими отростками. Часто встречались клетки с выраженной экспрессией Iba1, которые предположительно находились в процессе фагоцитоза. В группах фармакокоррекции экспрессия Iba1 имела картину, схожую с группой интакта, что предполагает нейропротективные свойства изучаемых веществ. Однако достоверных различий в экспрессии ИРМ между группами СД1Т и фармакокоррекции выявлено не было.

Ключевые слова: первичная соматосенсорная кора, сахарный диабет 1-го типа, стрептозотоцин, фармакокоррекция

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-25-00247

VOLGOGRAD SCIENTIFIC AND MEDICAL JOURNAL. 2024. VOL. 21, NO. 3. P. 62–69.

ORIGINAL ARTICLE

A. V. Smirnov^{1,2}, **I. N. Tyurenkov**¹, **A. I. Bisinbekova**^{1,2}✉, **D. A. Bakulin**¹,
M. R. Ekova^{1,2}, **Yu. I. Velikorodnaya**^{1,2}, **O. Y. Lezhnina**³, **D. Yu. Gurov**¹, **L. S. Bykhalov**¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

³ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ aandm08@mail.ru

FEATURES OF IBA1 EXPRESSION IN THE PRIMARY SOMATOSENSORY CORTEX OF RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Abstract. The purpose of the study. To characterize the features of Iba1 expression in the primary somatosensory cortex in experimental type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Material and methods.** Diabetes mellitus was modeled on 12-month-old white

outbred female laboratory rats. The animals were divided into 5 groups: intact group, untreated type 1 diabetes mellitus group, and pharmacological correction group with aminalol, mefargin, and succicard. Diabetes mellitus (DM) was modeled by a single intraperitoneal administration of streptozotocin (Sigma, USA) dissolved in citrate buffer (0.1 M, pH 4.5) at a dose of 60 mg/kg after 48-hour food deprivation. Treatment was started 6 months after modeling DM. Statistical processing of the obtained results was performed by descriptive and analytical statistics methods using Prism 6 software (GraphPad Software Inc., USA). **Results.** Immunohistochemical study (IHC) of the primary somatosensory cortex of intact rats revealed moderate, in places pronounced expression of the immunoreactive material (IRM) Iba1 in microglial cells. Microglia mainly had a small body and long processes. In the T1DM group, a decrease in immunopositive cells was noted; they had the appearance of rounded cells with short processes. In the pharmacocorrection groups, the expression of IRM Iba1 in microglial cells was represented mainly by branched microglia. **Conclusions.** IHC of the primary somatosensory cortex revealed a decrease in the relative area of IRM Iba1 in the diabetic rat group compared to the intact group. The expression pattern in the T1DM group differed from the intact group in that microglia had a more rounded shape with short processes. Cells with pronounced Iba1 expression, which were presumably in the process of phagocytosis, were often encountered. In the pharmacocorrection groups, Iba1 expression had a pattern similar to the intact group, which suggests neuroprotective properties of the studied substances. However, no reliable differences in IRM expression were found between the T1DM and pharmacocorrection groups.

Keywords: primary somatosensory cortex, type 1 diabetes mellitus, streptozotocin, pharmacocorrection

Finding. The work was carried out with the financial support of the RNF grant No. 24-25-00247

Сахарный диабет (СД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена и проявляющееся высоким уровнем глюкозы в крови. Гипергликемия ведет к развитию макро- и микроангиопатии и, как следствие, приводит к повреждению органов-мишеней, включая головной мозг. СД рассматривается в качестве важнейшей нозологической причины снижения когнитивных функций [1].

Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) является осложнением длительного течения СД на фоне процессов нейродегенерации головного мозга и клинически проявляется когнитивными расстройствами и деменцией [2]. В патогенез ДЭ включается процесс воспаления.

Нейровоспаление – сложный воспалительный процесс в центральной нервной системе, в регуляции которого участвуют микроглиальные клетки. Микроглия – клетки иммунной системы в головном мозге, которые представлены резидентными и свободными макрофагами. Функция микроглии заключается в поддержании гомеостаза посредством постоянного иммунного надзора микросреды, поэтому микроглия чрезвычайно чувствительна к любым метаболическим изменениям. Активация микроглии может оказывать как нейропротективный эффект, так и способствовать повреждению структур головного мозга. При воздействии патологических стимулов клетки микроглии запускают окислительный стресс, что опосредует нейродегенерацию [3]. Активация нейровоспаления начинается с миграции микроглии в очаг повреждения. Морфология микроглии

в головном мозге человека при патологическом состоянии напрямую связана с ее функциональным состоянием. В состоянии покоя микроглия находится в неподвижном состоянии и представлена клетками в виде «паучков» с округлыми или овальными телами и тонкими, длинными, разветвленными отростками, которые постоянно сканируют, осуществляют мониторинг внутренней среды. Это состояние позволяет им мгновенно реагировать на патологический стимул и трансформироваться в промежуточный и активированный фенотип.

Промежуточная микроглия отличается более крупными размерами с толстыми короткими отростками, которые отходят от тела толстым пучком. Активированный тип клеток микроглии имеет характерную амебоидную форму за счет увеличения объема перинуклеарной цитоплазмы, укорочения и утолщения отростков. Активированная микроглия характеризуется высокой фагоцитарной активностью и усиленным синтезом цитокинов [4].

Белок Iba1 – наиболее широко используемый иммуногистохимический маркер микроглии. Iba1 позволяет дифференцировать все морфологические формы микроглии: покоящуюся, промежуточную и активированную за счет равномерной экспрессии ИРМ Iba1 в глиальных клетках. Все это обуславливает широкое использование Iba1 в качестве маркера для изучения этой клеточной популяции. В норме морфология микроглиальных клеток соответствует состоянию покоя (наблюдающая или покоящаяся микроглия). При длительном воздействии

патологических факторов клетки микроглии могут длительное время пребывать в активированном состоянии, формируя группы клеток микроглии вокруг нейронов с последующим их повреждением и гибелью, что называется «реактивным микроглиозом».

Реактивный микроглиоз – это состояние, при котором при активации микроглии обратимо поврежденные нейроны выделяют хемоаттрактанты, за счет чего в очаг повреждения мигрирует еще больше активированной микроглии, что способствует усилению процессов нейродегенерации [5]. Выявлено, что моноциты проникают в головной мозг, приобретают новый набор антигенов и таким образом трансформируются в микроглиальные клетки [6]. Кроме того, часть микроглии имеет мезодермальное или нейроэктодермальное происхождение [7].

При нейродегенеративных процессах отмечалось достоверное снижение экспрессии Iba1 в коре головного мозга человека, что говорит об «истощении» микроглии с преимущественным наличием промежуточного фенотипа [8]. Данные об экспрессии Iba1 в головном мозге крыс с экспериментальным СД противоречивы: одни исследования подтверждают повышение уровня экспрессии Iba1 в головном мозге крыс с экспериментальным СД [6], другие исследования указывают на снижение экспрессии IPRM Iba1 [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Учитывая прямую функциональную связь микроглиальных клеток и процессов нейровоспаления, остается актуальным более детальное изучение микроглии в условиях СД 1-го типа. Получение новых данных о морфофункциональном статусе микроглии головного мозга на фоне СД 1-го типа и его фармакокоррекции может способствовать лучшему пониманию молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе развития ДЭ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было произведено на 50 белых беспородных крыс-самок, которые достигли 12-месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре воздуха (20 ± 2) °С, влажности 60 %, свободным доступом к воде и пище. Для изучения отдаленных последствий влияния сахарного диабета 1-го типа на кору

головного мозга, моделирование СД 1-го типа проводили в течение 6 мес. Было произведено однократное введение растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации внутривенно.

В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 часов до измерения) гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 месяцев после инъекции стрептозотоцина. Для измерения уровня гликемии был использован глюкометр Contour TS и тест-полоски (Bayer). Забор крови для контроля гликемии производили из подъязычной вены. В эксперимент были включены 5 групп животных: группа 1 – группа интакта (крысы без СД), группа 2 – СД 1-го типа (СД 1 + физ. р-р), группа 3 – фармакокоррекции аминалоном (СД 1 + аминалон), группа 4 – фармакокоррекции мефаргином (СД 1 + мефаргин), группа 5 – фармакокоррекции сукцикардом (СД 1 + сукцикард). Через 6 месяцев после моделирования патологии в течение 30 дней перорально в виде водных растворов вводили исследуемые производные ГАМК: мефаргин (20 мг/кг), сукцикард (50 мг/кг), а также аминалон (1000 мг/кг). Группе СД 1-го типа без лечения вводили 0,9%-й раствор натрия хлорида. В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (интактных) той же партии животных. После курсового лечения исследуемыми соединениями у наркотизированных хлоргидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга. Головной мозг был фиксирован в течение 24 часов в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4). После чего образцы тканей головного мозга обезжировали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На ротормном микротоме изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм.

Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 40$.

Выявление кальций-связывающий пептида (Iba1) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием кроличьих поликлональных первичных антител к белку Iba1 в соответствии с инструкциями производителя (разведение 1 : 200) (Affinity Biosciences,

КНР) и визуализирующей полимерной системы детекции с DAB (Elabsciences, КНР). Определяли относительную площадь, занимаемую иммуно-позитивным материалом в первичной сомато-сенсорной коре.

Выявление кластера дифференцировки 68 (CD68) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием кроличьих поликлональных первичных антител против белка CD 68 в соответствии с инструкциями производителя (разведение 1 : 200) (Affinity Biosciences, КНР) и визуализирующей полимерной системы детекции с DAB (Elabsciences, КНР). Определяли относительную площадь, занимаемую иммунореактивным материалом (ИРМ) в первичной соматосенсорной коре.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Для каждого показателя определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Распределение количественных показателей были оценены с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) коры головного мозга во всех исследованных образцах коры больших полушарий наблюдали положительную реакцию с первичными антителами к маркеру Iba-1. Наиболее выраженная экспрессия ИРМ Iba-1 наблюдалась во всех исследуемых группах в первичной соматосенсорной коре (ПСС).

При более детальном ИГХ ПСС коры головного мозга группы интакта была выявлена от умеренной до выраженной равномерная цитоплазматическая экспрессия ИРМ Iba-1 в перикаринах и отростках микроглиоцитов. Клетки с экспрессией ИРМ Iba-1 имели тела небольших размеров и ветвящиеся длинные отростки в виде «паучков». В группе интакта также встречались

более округлые клетки с короткими отростками и выраженной экспрессией ИРМ.

В группе СД 1-го типа в сравнении с группой интакта снижалась плотность иммунопозитивных клеток. Обращает на себя внимание снижение размеров клеток микроглии в ретроспленальной и моторной коре. Преимущественно наблюдалась экспрессия ИРМ Iba-1 в округлых клетках с короткими отростками, то есть в неразветвленной (активированной) микроглии.

В группе фармакокоррекции плотность ИРМ Iba-1 была ниже, чем в интакте, но больше чем в СД 1. Преимущественная экспрессия ИРМ Iba-1 была представлена разветвленной микроглией. В общем иммуногистохимическая картина в группах фармакокоррекции наиболее схожа с картиной группы интакта, что может говорить об их нейропротективных свойствах.

У крыс группы интакта в ПСС коре относительная площадь ИРМ Iba-1 составила 7,29 % (3,94–12,64), в группе СД 1 – 3,42 % (2,0–7,49), что продемонстрировало достоверное снижение относительной площади ИРМ Iba-1 на 3,87 % в группе СД 1 ($p < 0,05$). Относительная площадь ИРМ Iba-1 в группе аминалона составила 3,47 % (2,86–7,32), в группе мефаргина – 5,53 % (3,66–7,07), в группе сукцикарда относительная площадь ИРМ Iba-1 составила 4,4 % (3,1–7,18).

Достоверно значимых различий между группами фармакокоррекции и СД 1 выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к схожести иммунофенотипических изменений групп фармакокоррекции и интакта, что может свидетельствовать о нейропротективных свойствах исследуемых соединений.

Многочисленные исследования показывают, что микроглия на начальном этапе оказывает нейропротективный эффект за счет элиминации продуктов распада необратимо поврежденных нейронов, усиления процессов репарации, но со временем эта нейропротекторная функция ослабевает [10]. Длительная активация микроглии может способствовать прогрессированию нейродегенеративных заболеваний, приводит к цитотоксическим эффектам, усиливая повреждение нейронов [4].

Таким образом, в литературе описано как увеличение, так и уменьшение экспрессии ИРМ Iba-1 в ЦНС. Однако большинство литературных данных свидетельствует в пользу увеличения экспрессии ИРМ. Стоит обратить внимание, что подавляющее большинство исследований

по моделированию СД были выполнены с участием животных не старше 6 мес. и продолжительность эксперимента не превышала 14–16 недель. Мы изучили кору головного мозга крыс, достигших 12 мес. на момент начала исследования, у которых уже имело место наличие структурных изменений в головном мозге на фоне старения. Старение связано с изменением воспалительного статуса в головном мозге.

С возрастом морфология и количество микроглии также меняются. У людей в процессе старения микроглия приобретает дистрофическую морфологию. Она имеет меньшую разветвленность, сморщивание цитоплазмы и расширение аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулаума, характеризуется усиленным фагоцитозом в отличие от молодой микроглии, снижением гомеостатической функции [6].

Основная часть работ по изучению микроглии была проведена на грызунах. Микроглия этих животных отличается от микроглии человека более высоким пролиферативным потенциалом и регенераторными способностями. Эти факторы необходимо учитывать при экстраполяции на человека результатов, полученных при исследовании микроглии грызунов [11].

Продолжительность жизни микроглии является решающим моментом в понимании патофизиологии неврологических расстройств. Известны два пути самообновления микроглии: за счет пролиферации резидентной микроглии и трансформации моноцитов костного мозга [6], вероятно, что при старении процессы самообновления микроглии замедляются. Таким образом, совокупное воздействие факторов старения и СД снижают количество микроглиоцитов в ПСС коре головного мозга и, возможно, увеличивают их фагоцитарную активность, что подтверждается данными нашего исследования (снижение относительной плотности ИРМ в группе СД, преимущественная экспрессия ИРМ в виде амeboидной микроглии) и увеличение количества поврежденных нейронов.

По данным литературы, Iba-1 не является панмикроглиальным маркером, и для полной

характеристики фенотипа микроглии требуется комбинация нескольких микроглиальных маркеров. CD 68 представляет собой трансмембранный гликопротеиновый белок, экспрессируемый моноцитами человека и тканевыми макрофагами, который указывает на фагоцитарную активность клеток. Его локализация связана с мембранами лизосом, поэтому CD 68 традиционно считают маркером активированной микроглии [12].

Нами было выполнено ИГХ окрашивание CD 68. Экспрессия ИРМ при использовании антител против CD 68 сочеталась с неспецифическим фоновым окрашиванием во всех исследуемых группах и позитивном контроле. Возможно, это связано с применением кроличьих поликлональных антител указанного производителя.

Таким образом, нами обнаружено, что при длительном СД1Т у крыс происходит снижение уровня маркера микроглии Iba-1 в первичной соматосенсорной коре головного мозга, что, по-видимому, связано с истощением микроглиального пула, замедлением процессов самообновления микроглии, активации «остаточной» микроглии в коре головного мозга [6, 13].

Активированная микроглия при СД характеризуется усиленным фагоцитозом [14], что подтверждается морфологическими изменениями формы и размеров микроглиальных клеток.

Предполагается, что возрастные изменения в реакциях микроглии при старении в сочетании с СД приводят к возникновению особенностей нейровоспаления в головном мозге грызунов, что может быть потенциальной мишенью для направленной фармакотерапии диабетической энцефалопатии.

Изучение роли микроглии в процессах нейровоспаления при СД и ДЭ могут привести к обнаружению новых молекулярных мишеней для таргетной терапии этого заболевания.

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что исследуемые соединения для фармакокоррекции СД могут быть эффективны при ДЭ (рис. 1, 2).

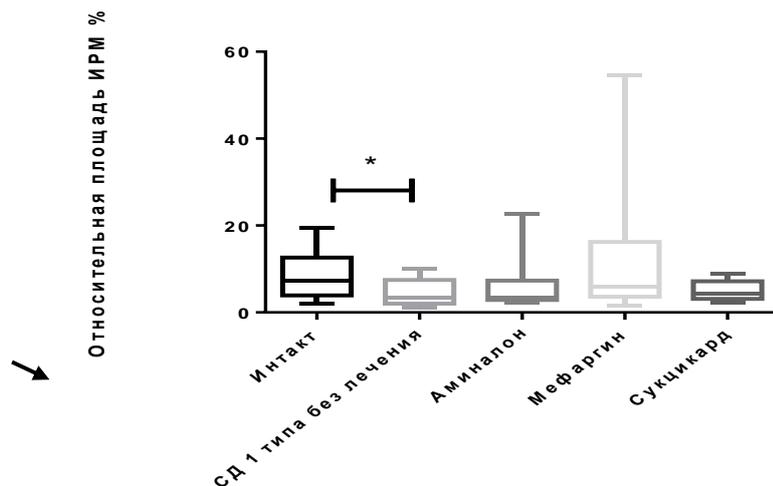


Рис. 1. Динамика изменения относительной площади Iba-1 – иммунореактивного материала в первичной соматосенсорной коре головного мозга. * – различия между группами СД 1-го типа и интакта статистически значимы (Анова-Тест), $p < 0,05$

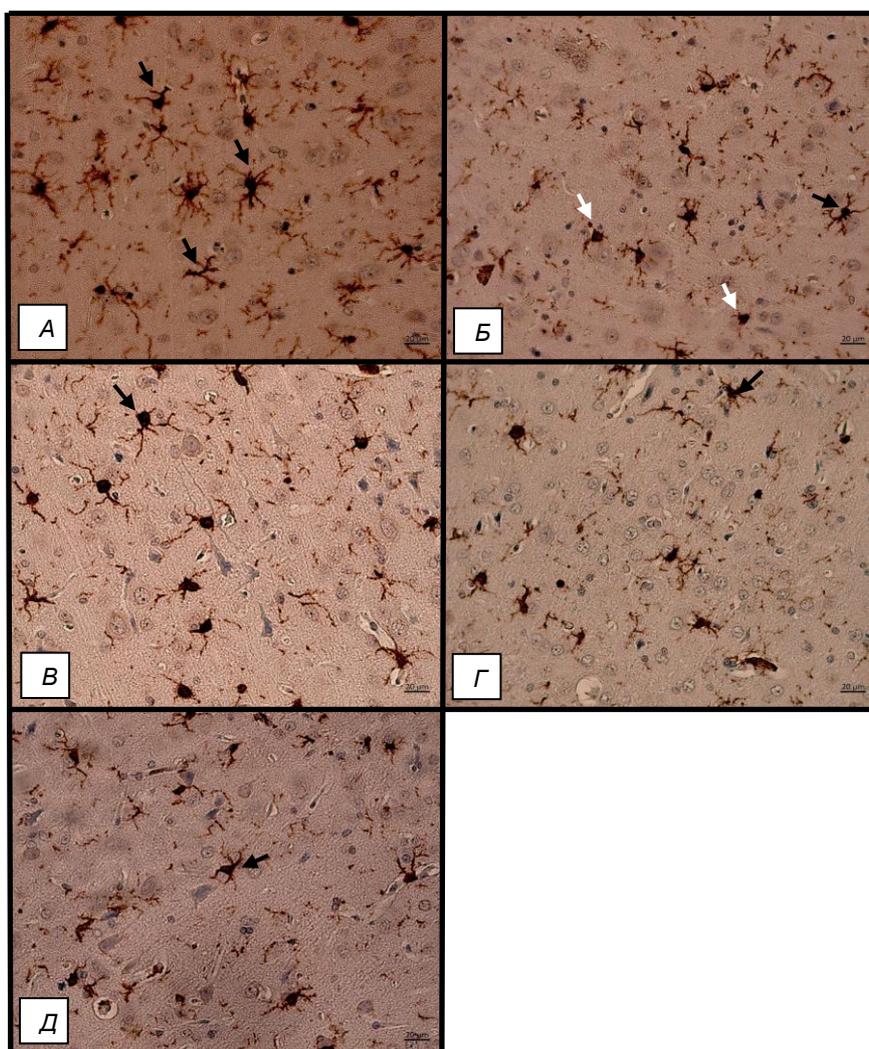


Рис. 2. Снижение экспрессии Iba в первичной соматосенсорной коре при экспериментальной диабетической энцефалопатии:

А – интакт-экспрессия ИРМ в микроглии в виде «паучков»; Б – СД 1-го типа без лечения – экспрессия ИРМ в виде «амебозидной» микроглии; В – СД 1-го типа с лечением аминалоном; Г – СД 1-го типа с лечением мефаргином; Д – СД 1-го типа с лечением сукцикардом. Иммуногистохимическое исследование, антитела против Iba, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$. Черные стрелки – разветвленная микроглия. Белые стрелки – неразветвленная микроглия

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Смирнов А. В., Бисинбекова А. И., Файбисович Т. И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):3–8.
2. Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В., и др. Нейропротективные свойства ГАМК и ее производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Pharmacy and Pharmacology*. 2023; 11(3):211–227.
3. Shih R. H., Wang C. Y., Yang C. M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Front Mol Neurosci*. 2015;56–84.
4. Kwon H. S., Koh S. H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.
5. Малиновская Н. А., Прокопенко С. В., Комлева Ю. К. и др. Молекулы-маркеры активации глии при нейровоспалении: новые возможности для фармакотерапии нейродегенерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;5:5–10.
6. Yuta Takahashi, Zhiqian Yu, Mai Sakai, Hiroaki Tomita. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front. Cell. Neurosci*. 2016;10:36–48. doi: 10.3389/fncel.2016.00144.
7. Малиновская Н. А., Фролова О. В., Шишелова К. О., Панина Ю. А. Современные технологии выделения и культивирования микроглии. *СТМ*. 2021; 13(6):90–98.
8. Корнеева М. А., Семёник И. А., Чеботарь А. О., Гузов С. А. Морфологическое исследование iba-1-позитивной микроглии в неокортексе головного мозга человека при хронической герпетической инфекции. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации*. 2023;6:25–29.
9. Vargas-Soria M., García-Alloza M., Corraliza-Gómez M. Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *Journal of Neuroinflammation*. 2023;20:48–57. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x>.
10. Niraula A., Sheridan J. F., Godbout J. P. Priming of microglia in aging and stress. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):318–333. doi: 10.1038/npp.2016.185.
11. Wolf S. A., Boddeke H. W., Kettenmann H. Microglia in Physiology and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2017;10:619–643. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034406.
12. Waller R., Baxter L., Fillingham D. J. et al. Microglia Iba-1- / CD68+ are a characteristic feature of age-related deep subcortical lesions of the white matter. *PLoS One*. 2019;14:25–37. doi: 10.1371/journal.pone.0210888.
13. Ueno M., Fujita Y., Tanaka T. et al. Neurons of the fifth layer cortex require microglial support to survive

during postnatal development. *Nat Neurosci*. 2013; 16(5):543–551. doi: 10.1038/nn.3358.

14. Vargas-Soria, M., Garcia-Alloza, M., Corraliza-Gomez, M. The effect of diabetes on microglia physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *J. Neuroinflammation*. 2023;20:57. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x>

REFERENCES

1. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Faibisovich T. I. Morphofunctional changes in the brain in diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019(3):3-8. (In Russ.).
2. Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., Smirnov A. V. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmacija i farmakologija = Pharmacy and Pharmacology*. 2023;11(3):211–227. (In Russ.).
3. Shih R. H., Wang C. Y., Yang C. M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Front Mol Neurosci*. 2015;56–84.
4. Kwon H. S., Koh S. H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.
5. Malinovskaya N. A., Prokopenko S. V., Komleva Yu. K. et al. Molecules-markers of glial activation in neuroinflammation: new possibilities for pharmacotherapy of neurodegeneration. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2014;5:5–10. (In Russ.).
6. Yuta Takahashi, Zhiqian Yu, Mai Sakai, Hiroaki Tomita. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front. Cell. Neurosci*. 2016;10:36–48. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00144>.
7. Malinovskaya N. A., Frolova O. V., Shishelova K. O., Panina Yu. A. Modern technologies for the isolation and cultivation of microglia. *STM = STM* 2021;13(6): 90–98. (In Russ.).
8. Korneeva M. A., Semenik I. A., Chebotar A. O., Guzov S. A. Morphological study of iba-1-positive microglia in the human brain neocortex during chronic herpes infection. *Aktual'nye problemy sovremennoj mediciny i farmacii = Actual problems of modern medicine and pharmacy*. 2023;6:25–29. (In Russ.).
9. María Vargas Soria, Mónica García Alloza, Miriam Corraliza Gómez. Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *Journal of Neuroinflammation*. 2023;20:48–57 <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x>.
10. Niraula A., Sheridan J. F., Godbout J. P. Priming of microglia in aging and stress. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):318–333. doi: 10.1038/npp.2016.185.

11. Wolf S. A., Boddeke H. W., Kettenmann H. Microglia in Physiology and Disease. *Annu Rev Physiol.* 2017;10:619-643. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034406.
12. Waller R., Baxter L., Fillingham D. J. et al. Microglia Iba-1- / CD68+ are a characteristic feature of age-related deep subcortical lesions of the white matter. *PLoS One.* 2019;14:25–37. doi: 10.1371/journal.pone.0210888.
13. Ueno M., Fujita Y., Tanaka T. et al. Neurons of the fifth layer cortex require microglial support to survive during postnatal development. *Nat Neurosci.* 2013; 16(5):543–551. doi: 10.1038/nn.3358.
14. Vargas-Soria, M., Garcia-Allosa, M., Corraliza-Gomez, M. The effect of diabetes on microglia physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies. *J. Neuroinflammation.* 2023;20:57. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x>

Информация об авторах

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Иван Николаевич Тюренок – доктор медицинских наук, профессор, член корр. РАН, fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Айслу Ильнуровна Бисинбекова – ассистент кафедры, aandm08@mail.ru

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Мария Рафаэлевна Экова – кандидат медицинских наук, доцент, maria.ekova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Великородная Юлия Ивановна – научный сотрудник, alta-u@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2976-6352>

Лежнина Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии им. В.Ю. Первушина, okliz26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0348-0447>

Дмитрий Юрьевич Гуров – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, gurov007@mail.ru,

Леонид Сергеевич Быхалов – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, leonby-vgd@yandex.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.06.2024; одобрена после рецензирования 12.07.2024; принята к публикации 12.08.2024.

Information about the authors

Aleksey Vladimirovich Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Ivan Nikolaevich Turenkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Ayslu Ilnurovna Bisinbekova – Assistant of the Department, aandm08@mail.ru

Dmitry Aleksandrovich Bakulin – Candidate of Medical Sciences, mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Maria Rafaelevna Ekova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, maria.ekova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Yulia Ivanovna Velikorodnaya – Researcher of the Laboratory, alta-u@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2976-6352>

Oksana Yuryevna Lezhnina – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Anatomy named after V. Yu. Pervushin, okliz26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0348-0447>

Dmitry Yurievich Gurov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, gurov007@mail.ru

Leonid Sergeevich Bykhalov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, leonby-vgd@yandex.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 10.06.2024; approved after reviewing 12.07.2024; accepted for publication 12.08.2024.