

Особенности экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры крыс с экспериментальным сахарным диабетом I-го типа

А.В. Смирнов^{1,2}, И.Н. Тюренков¹, А.И. Бисинбекова^{1,2}✉, Д.А. Бакулин¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Целью нашего исследования является характеристика особенностей экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа (СД1). Исследование было проведено на 5 группах животных, каждая группа включала по 10 крыс-самок в 12-месячном возрасте. При иммуногистохимическом исследовании внутреннего пирамидного слоя моторной коры были выявлены следующие различия между группами интакта и СД1 без лечения: в группе СД1 без лечения экспрессия ИРМ Nf-kb наблюдалась преимущественно в ядрах поврежденных нейронов в виде глыбок, в группе интакта – в цитоплазме неповрежденных перикарионов. В группе интакта была обнаружена экспрессия ИРМ в вертикально расположенных аксонах нейронов, в группе СД1 без лечения – экспрессии Nf-kb в вертикальных отростках не выявлено. В группе фармакоррекции также наблюдали специфические изменения: картина иммуногистохимического описания группы аминалона, сукцикарда в большей степени соответствовала картине группы интакта. В группе фармакоррекции мефаргином картина схожа с картиной СД1 без лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, моторная кора, экспрессия Nf-kb

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

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Features of Nf-kb expression in the inner pyramidal layer of the motor cortex of rats with experimental type I diabetes mellitus

A.V. Smirnov^{1,2}, I.N. Tyurenkov¹, A.I. Bisinbekova^{1,2}✉, D.A. Bakulin¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. The aim of our study is to characterize the peculiarities of Nf-kb expression in the inner pyramidal layer of the motor cortex of the brain in experimental type 1 diabetes mellitus (DM 1). The study was performed on 5 groups of animals, each group included 10 female rats at 12 months of age. Immunohistochemical study of the inner pyramidal layer of the motor cortex revealed the following differences between the intact and untreated type 1 DM groups: in the untreated type 1 DM group, Nf-kb IRM expression was observed predominantly in the nuclei of damaged neurons in the form of clumps, while in the intact group – in the cytoplasm of intact perikaryons. In the intact group, IRM expression was detected in vertically located axons of neurons, while in the untreated type 1 DM group, no Nf-kb expression was detected in vertical segments. Specific changes were also observed in the pharmacocorrection group: the pattern of immunohistochemical characterization of the aminationone, succinylcardium group was more in line with that of the intact group. In the group of pharmacocorrection with mefarargin the picture was similar to the picture of type 1 DM without treatment.

Keywords: diabetes mellitus, motor cortex, Nf-kb expression

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

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – это хроническое заболевание, возникающее из-за разрушения В-клеток поджелудочной железы, проявляющееся абсолютной инсулиновой недостаточностью и гипергликемией [1]. Диабетическая энцефалопатия – это снижение когнитивных функций на фоне длительного течения сахарного диабета, которое морфологически проявляется нейродегенеративными изменениями в ЦНС [2].

Когнитивная дисфункция при сахарном диабете обусловлена рядом факторов: плохим контролем гликемии, избыточным весом, длительностью заболевания, наличием сопутствующей патологии. Все эти факторы оказывают прямое токсическое воздействие на нейроны головного мозга за счет хронической гипергликемии, окислительного стресса, нейровоспаления, образования конечных продуктов гликирования [3].

Дислипидемия, стресс эндоплазматического ретикула, окислительный стресс являются предрасполагающими факторами развития инсулинорезистентности и нейровоспаления за счет активации микроглии. Многие провоспалительные цитокины усиливают экспрессию Nf-kb. И, наоборот, ядерный фактор Nf-kb является мощным транскрипционным фактором, активирующим многие провоспалительные механизмы [4].

Nf-kb – это димер, который состоит из пяти субъединиц семейства Rel / Nf-kb: Rel A (p65), c-Rel, Rel B, p50 и p52. Данные субъединицы экспрессируются в различных типах клеток головного мозга. Неактивированные димеры Nf-kb за счет связывания с белками «ингибиторами kb» (I-kb) находятся в латентном состоянии в цитоплазме клеток. В фосфоинозитид-3-киназном (PI3) пути, при условии неповрежденного MAP-киназного пути, за счет инсулинорезистентности происходит активация ингибитора kb и ядерного фактора Nf-kb, что приводит к транлокации Nf-kb в клеточное ядро [5].

Данные зарубежной литературы по отношению роли Nf-kb в центральной нервной системе (ЦНС) противоречивы. Согласно одним литературным данным, Nf-kb в нейронах головного мозга выполняет нейропротекторную функцию, оказывая положительное влияние на синаптическую активность. Известно, что RelA/p65 регулирует рост дендритных отростков в нейронах гиппокампа. Также доказана антиапоптотическая роль Nf-kb в нейронах головного мозга. Nf-kb регулирует антиапоптотические гены, включая ингибиторы каспазы, факторы, ассоциированные с TNF-рецептором, TRAF1 и TRAF2, а также семейство Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL, Bfl-1). Благодаря этому повышается выживаемость нейронов в ответ на патологические стимулы [6, 7]. Согласно другим литературным данным, Nf-kb усиливает апоптоз нейронов в ЦНС за счет его провоспалительного действия. Действительно, длительная активация Nf-kb в глиальных клетках ЦНС вызывает процессы нейровоспаления и гибель нейрональных клеток [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Характеристика особенностей экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было произведено на 50 белых беспородных крысах-самках, которые достигли 12-месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре воздуха (20 ± 2) °C, влажности 60 %, свободным доступом к воде и пище. Для изучения отдаленных

последствий влияния СД1 на кору головного мозга, моделирование СД1 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 внутрибрюшинно.

В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 ч до измерения) гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 мес. 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 – СД1 (СД1 + физраствор), группа № 3 фармакокоррекции аминалоном (СД1 + аминалон), группа № 4 фармакокоррекции мефаргином (СД1 + мефаргин), группа № 5 фармакокоррекции сукцикардом (СД1 + сукцикард). Через 6 мес. 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 СД1 без лечения вводили раствор натрия хлорида 0,9%-й. 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 ч в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4). После чего образцы тканей головного мозга обезжизняли и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На ротаторном 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 $\times 40$.

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 было оценено с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Выявление ядерного фактора транскрипции (Nf-kb) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием первичных антител к белку Nf-kb (transcription factor of the nuclear factor-kappaB) в соответствии с инструкциями производителя (разведение 1:50) (Affinity Biosciences, China), и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Определяли относительную площадь, занимаемую иммунопозитивным материалом во внутреннем пирамидном слое моторной коры.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При иммуногистохимическом исследовании (моторной коры крыс группы № 1 (интакт) была отмечена от умеренной до выраженной экспрессия ИРМ Nf-kb в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях в перикарионах звездчатых, мелких и средних пирамидных нейронов. Во внутреннем пирамидном слое экспрессия ИРМ была от слабой до умеренной. Экспрессия Nf-kb преимущественно наблюдалась в цитоплазме неповрежденных нейронов. В отдельных нейронах определялась экспрессия в ядре. В микроглии – слабовыраженная экспрессия. Также в группе интакта обращает на себя внимание наличие от умеренной до выраженной экспрессии в вертикально расположенных аксонах нейронов в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях, слабая экспрессия в вертикально расположенных аксонах нейронов внутреннего зернистого, внутреннего пирамидного и слоя мультиформных клеток.

При иммуногистохимическом исследовании моторной коры головного мозга крыс группа № 2 (СД1 + физраствор) с применением антител против Nf-kb была отмечена слабовыраженная экспрессия во всех слоях. В отличие от группы интакта, в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев экспрессия ИРМ Nf-kb снижалась вплоть до исчезновения. У животных группы № 2 (с СД1 без лечения) при иммуногистохимическом исследовании обнаружен неоднородный характер экспрессии ИРМ Nf-kb в цитоплазме и в ядрах нейронов в виде гранул. Более выраженная экспрессия ИРМ Nf-kb в ядрах нейронов определялась в поврежденных нейронах (сморщенных). Цитоплазматическая экспрессия ИРМ также была обнаружена в части неповрежденных нейронов. В отдельных периваскулярно расположенных глиоцитах определялась умеренно выраженная цитоплазматическая и ядерная экспрессия Nf-kb.

Группа № 3 (СД1 + аминалон) характеризовалась наличием слабой и умеренновыраженной экспрессии ИРМ Nf-kb во всех слоях моторной коры,

более выраженная экспрессия наблюдалась в наружном зернистом, наружном пирамидном слоях и в вертикально расположенных аксонах нейронов. Во внутреннем пирамидном слое также наблюдалась слабая и умеренновыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb, в том числе в вертикально расположенных аксонах нейронов.

В группе № 4 (СД1 + мефаргин) была отмечена слабовыраженная экспрессия во всех слоях коры головного мозга, преимущественно экспрессия ИРМ Nf-kb определялась в ядрах поврежденных нейронов. Экспрессия Nf-kb в вертикальных отростках нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев отсутствовала.

В группе № 5 (СД1 + сукцикард) отмечалась слабо- и умеренновыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb в нейронах наружного зернистого, наружного пирамидного слоев. В единичных вертикальных отростках нейронов в данных слоях была обнаружена слабовыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb. Во внутреннем пирамидном слое наблюдалась слабая и умеренновыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb (рис. 1).

У крыс группы № 1 (интакт) во внутреннем пирамидном слое моторной коры относительная площадь ИРМ составила 12,63 % (8,18–14,63), в группе № 2 (СД1 + физраствор) – 3,5 % (1,7–4,35), что продемонстрировало достоверное снижение относительной площади ИРМ на 9,13 % в группе № 2 (СД1 + физраствор) ($p < 0,001$). Относительная площадь ИРМ в группе № 3 (СД1 + аминалон) составила 6,92 % (4,21–11,88). Отмечается достоверно значимое увеличение площади ИРМ Nf-kb в группе № 3 (СД1 + аминалон) в сравнении с группой № 2 (СД1 + физраствор) 3,5 % ($p < 0,01$). В группе № 5 (СД1 + сукцикард) относительная площадь ИРМ Nf-kb составила 7,54 % (3,02–4,55), что достоверно выше значений площади ИРМ Nf-kb группы № 2 (СД1 + физраствор) на 4,04 % ($p < 0,001$). В группах № 3 (СД1 + мефаргин) и группах № 2 (СД1 + физраствор) достоверно значимой разницы выявлено не было (см. рис. 2 на стр. 134).

Большинство исследователей для изучения морфофункциональных изменений при СД1 выполняют моделирование СД1 на молодых крысах в возрасте 4–5 мес., и длительность экспериментального СД1 не превышает 3–4 мес. Для повышения достоверности нашего исследования эксперимент был проведен с участием старых крыс, которые характеризуются на момент исследования уже имеющимися морфофункциональными нарушениями структур головного мозга. Таким образом, у нас появляется возможность оценки совокупности влияния сахарного диабета 1-го типа и старения на кору головного мозга.

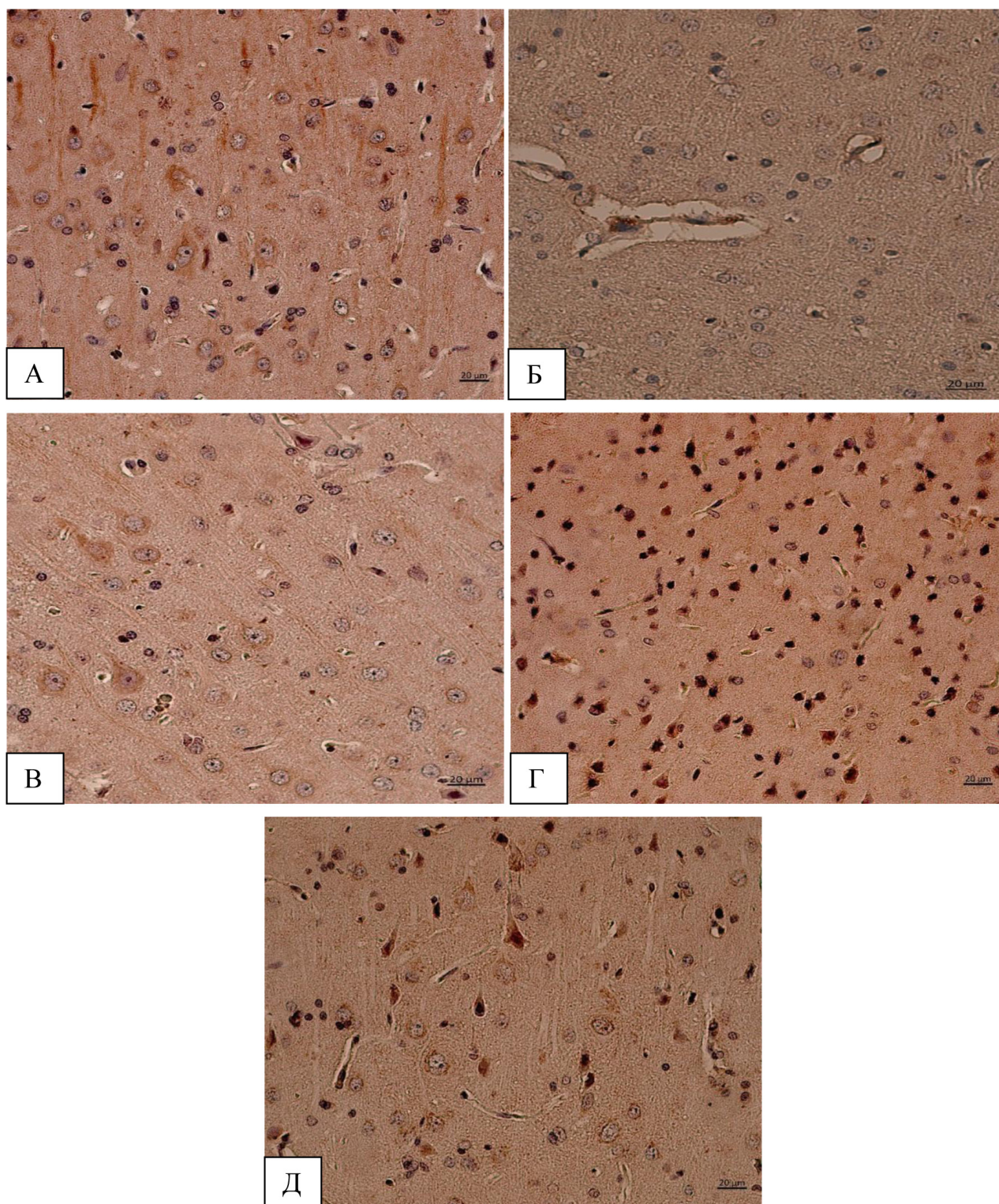
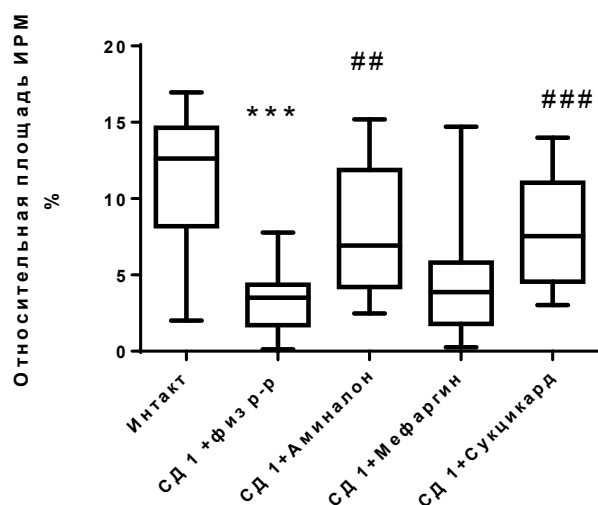


Рис. 1. Снижение экспрессии *Nf-kb* во внутреннем пирамидном слое моторной коры при экспериментальной диабетической энцефалопатии:

А – интакт-экспрессия ИРМ в цитоплазме перикарионов, в вертикальных отростках нейронов; Б – СД1 без лечения – макрофаг с экспрессией ИРМ; В – аминалон – наличие ИРМ в цитоплазме перикарионов и в вертикальных отростках нейронов; Г – иефаргин – наличие ИРМ в поврежденных ядрах нейронов; Д – сукцикард – наличие ИРМ в цитоплазме неповрежденных нейронов, в ядрах поврежденных нейронов; иммуногистохимическое исследование, антитела против *Nf-kb*, докраска гематоксилином, увеличение $\times 400$



*** Различия между группами СД1 и И статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,001$;

различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД1 статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$;

различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД1 статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,001$.

Рис. 2. Динамика изменения относительной площади Nf-kb-иммунореактивного материала во внутреннем пирамидном слое моторной коры головного мозга

Результаты нашего исследования показали взаимосвязь между интенсивностью экспрессии ИРМ, ее локализации и процессами нейродегенерации. При описании группы № 1 (интакт) была обнаружена экспрессия ИРМ Nf-kb как в цитоплазме, так и в ядрах нейронов. Однако наличие Nf-kb было отмечено преимущественно в цитоплазме неповрежденных нейронов и в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. В группе № 2 (СД1 + физраствор) выявлено отсутствие экспрессии Nf-kb в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. Мы предполагаем, что Nf-kb в нормальных физиологических условиях находится в свободном состоянии в цитоплазме нейронов и микроглии в неактивированном состоянии с целью нейропротекции, а в отростках нейронов с целью улучшения синаптических связей и увеличения скорости передачи нервного импульса, что подтверждается данными литературы [7].

В группе № 2 (СД1 + физраствор) наблюдалась экспрессия ИРМ Nf-kb в ядрах поврежденных нейронов, что говорит о вероятной транслокации Nf-kb из цитоплазмы в ядро и активации процессов нейровоспаления. В периваскулярном пространстве были обнаружены крупные клетки неправильной формы, предположительно макрофаги, с выраженной экспрессией ядерного и цитоплазматического Nf-kb. Это так-

же согласуется с данными литературы о том, что выраженная экспрессия Nf-kb в глиоцитах является причиной нейродегенеративных повреждений [9].

В группах № 3 (СД1 + аминалон) и № 5 (СД1 + сукцикард) экспрессия Nf-kb во внутреннем пирамидном слое была более выраженной по сравнению с группой № 2 (СД1 + физраствор) и ИРМ локализовался в цитоплазме нейронов, что может являться основанием полагать, что исследуемые препараты обладают нейропротекторными свойствами. При этом наиболее выраженная экспрессия ИРМ обнаруживалась при лечении сукцикардом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, участие Nf-kb в формировании повреждения нейронов внутреннего пирамидного слоя моторной коры у крыс с экспериментальным СД1 в возрасте 19 мес. характеризуется разнонаправленными изменениями. Уменьшение экспрессии ИРМ в группе № 2 (СД1 + физраствор) по сравнению с группой № 1 (интакт), экспрессия ИРМ именно в ядрах поврежденных нейронов и предположительно макрофагах (иммунных клетках) подтверждает данные литературы об активации нейровоспаления при патологических реакциях. Наличие Nf-kb в цитоплазме неповрежденных нейронов и их отростках предполагает нейропротективную роль Nf-kb.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Даминова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал*. 2018;16(1):14–19.
2. 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. doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-3-8>.
3. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:8–12. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2506.
4. Кайдашев И.П. NF-κB-Сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;4(3):36–38.
5. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-κB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15. doi: 10.3390/cells5020015.
6. Oikawa K., Odero G.L., Platt E. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neurosci*. 2012;13:45. doi: 10.1186/1471-2202-13-45.
7. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M. et al. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:5414–5425. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2456-10.2011.

8. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77. doi: 10.3389/fnmol.2015.00077.

9. Swarup V., Phaneuf D., Dupre N. et al. Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor kappaB-mediated pathogenic pathways. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208:2429–2447. doi: 10.1084/jem.20111313.

REFERENCES

1. Daminova L.T., Muminova S.U. Diabetes mellitus and exocrine insufficiency of the pancreas (literature review). *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal = International journal of endocrinology*. 2018;16(1):14–19. (In Russ.).

2. Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Faibisovich T.I. Morphofunctional changes of the brain in diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):3–8. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-3-8.

3. Stokov I.A., Zakharov V.V., Stokov K.I. Diabetic encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;2:8–12. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-2506.

4. Kaidashev I.P. NF-kB-Signaling as a basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal = International journal of endocrinology*. 2011;4(3):36–38. (In Russ.).

5. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-kB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15. doi: 10.3390/cells5020015.

6. Oikawa K., Otero G.L., Platt E. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neurosci*. 2012;13:45. doi: 10.1186/1471-2202-13-45.

7. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M. et al. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:5414–5425. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2456-10.2011.

8. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77. doi: 10.3389/fnmol.2015.00077.

9. Swarup V., Phaneuf D., Dupre N. et al. Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor kappaB-mediated pathogenic pathways. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208:2429–2447. doi: 10.1084/jem.20111313.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией патоморфологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Айслу Ильнуровна Бисинбекова – ассистент, кафедра патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; aandm08@mail.ru

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Статья поступила в редакцию 11.04.2024; одобрена после рецензирования 16.08.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Pathomorphology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Ivan N. Tyurenkov – Doctor of Medical Sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific center of innovative medicines, Volgograd State Medical University; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Aislu I. Bisinbekova – Assistant, Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; aandm08@mail.ru

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs of Scientific center of innovative medicines, Volgograd State Medical University; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

The article was submitted 11.04.2024; approved after reviewing 16.08.2024; accepted for publication 18.11.2024.