

Влияние фармакологической коррекции на формирование морфофункциональных изменений в коре головного мозга и гиппокампе крыс зрелого возраста при моделировании сахарного диабета I-го типа

И.Н. Тюреньков, А.В. Смирнов, А.И. Джукеева ✉, М.Р. Экова, Д.А. Бакулин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Целью нашего исследования является характеристика особенностей экспрессии Nf-kB в первичной соматосенсорной коре (ПСК) головного мозга и гиппокампе при диабетической энцефалопатии (ДЭ). На основе результатов иммуногистохимического исследования ПСК были обнаружены следующие различия между интактными животными и группой сахарного диабета I-го типа (СД1) без лечения: в группе СД1 без лечения экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) Nf-kB в ПСК обнаруживалась преимущественно в ядрах поврежденных нейронов, в гиппокампе наблюдалась слабо выраженная экспрессия в цитоплазме перикарионов нейронов. Экспрессия ИРМ Nf-kB в аксонах нейронов, расположенных вертикально, была обнаружена у интактных животных в ПСК. В группе СД1 без лечения не было обнаружено экспрессии Nf-kB в вертикальных отростках нейронов ПСК.

Ключевые слова: сахарный диабет, Nf-kB, кора головного мозга, гиппокамп

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

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-65-71>

Effect of pharmacological correction on morphofunctional changes in the cerebral cortex and hippocampus of mature rats in the modelling of type I diabetes mellitus

I.N. Tyurenkov, A.V. Smirnov, A.I. Dzhukееva ✉, M.R. Ekova, D.A. Bakulin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Objective. The aim of our study is to characterize the features of Nf-kB expression in the primary somatosensory cortex (PSC) of the brain and the hippocampus in diabetic encephalopathy (DE). Based on the results of an immunohistochemical study of the PSC cortex, the following differences were found between intact animals and the group of type 1 diabetes mellitus (DM1) without treatment: in the group of type I diabetes without treatment, the expression of the immunoreactive material (IRM) Nf-kB in the PSC was found mainly in the nuclei of damaged neurons, weakly expressed in the hippocampus expression in the cytoplasm of pericaryons of neurons. The expression of IRM Nf-kB in the axons of neurons located vertically was found in intact animals in the PSC. In the group of DM1 without treatment, no expression of Nf-kB was found in the vertical processes of PSC neurons.

Keywords: diabetes mellitus, Nf-kB, cerebral cortex, hippocampus

Funding: The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00247.

Сахарный диабет – одна из самых распространенных нозологий среди хронических заболеваний. По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), в настоящее время число больных с установленным диагнозом «Сахарный диабет» в возрастном диапазоне 20–80 лет равно 537 млн человек. В будущем эта цифра будет неуклонно расти, и к 2045 г. количество больных сахарным диабетом (СД) превысит 783 млн. По мере прогрессирования заболевания растет и распространенность его осложнений, что в последующем будет являться основной причиной инвалидизации и ранней смертности населения. Повышение уровня сахара в крови оказывает негативное системное влияние на все органы и ткани

в организме. Длительная гипергликемия является основным звеном в развитии диабетической энцефалопатии (ДЭ), которая проявляется психоэмоциональными, сомоторными и когнитивными нарушениями. На основании метаанализа 122 исследований было установлено, что наличие СД повышает риск развития когнитивных дисфункций в 1,25–1,9 раза по сравнению с лицами без СД. Поэтому лечение СД направлено не только на нормализацию уровня глюкозы в крови, но и профилактику и лечение его осложнений, в частности ДЭ [1].

Моторная кора и первичная соматосенсорная кора (ПСК) тесно взаимосвязаны между собой: моторная кора получает информацию от ПСК и управляет

двигательными центрами в стволе мозга и спинном мозге, которые контролируют сокращение скелетных мышц [2].

Длительное повышение уровня глюкозы в крови при СД не только вызывает глюкозо- и липотоксичность, но и усиливает окислительный и нитрозативный стресс, воспалительные процессы и другие заболевания. Это может способствовать ускоренному апоптозу и гибели клеток в различных органах и тканях. Среди всех органов наиболее чувствительным и уязвимым к указанным патологическим факторам является головной мозг, особенно такие структуры, как гиппокамп и кора [3]. По данным литературы, СД приводит к нейродегенеративным изменениям в ПСК. Сенсомоторные нарушения являются следствием не только периферической полинейропатии, но и нейродегенерации непосредственно в ПСК, что проявляется в замедлении прохождения импульсов по кортикоспинальному тракту [4].

Наши предыдущие исследования о морфофункциональных изменениях коры головного мозга при СД подтверждают данные литературы об отрицательном влиянии гипергликемии на моторную кору и ПСК головного мозга [2, 5].

Патогенез ДЭ сложен и до конца не изучен. Известно, что нейровоспаление является важным звеном в развитии ДЭ. Нейровоспаление – это воспалительный процесс, контролируемый микроглиальными клетками и астроцитами в головном мозге. При воздействии патологического процесса на структуры центральной нервной системы (ЦНС) микроглия индуцирует выработку провоспалительных факторов, активацию которых регулирует ядерный фактор NF-κB [6].

Разнообразие возможных димеров обеспечивает высокую степень специфичности регуляторного действия NF-κB, позволяя ему тонко настраивать экспрессию генов в зависимости от клеточного контекста и стимула. Интересно, что экспрессия этих субъединиц в клетках головного мозга весьма вариабельна и зависит от типа нейронов, глиальных клеток или других клеток нервной ткани, что обуславливает различия в ответах различных популяций клеток на воспалительные или другие сигналы [7].

В неактивном состоянии NF-κB находится в цитоплазме клетки, связанный с ингибиторными белками IκB (ингибиторы κB). Эти белки маскируют ядерную локализационную сигнальную последовательность (NLS) в составе NF-κB, препятствуя его перемещению в ядро. Активация NF-κB происходит в ответ на разнообразные стимулы, запускающие сложные каскады внутриклеточных событий, в конечном итоге приводящие к фосфорилированию IκB. Фосфорилированный IκB подвергается убиквитинированию и последующей деградации протеасомой. Освободившись от IκB, NF-κB становится доступным для транслокации в ядро через ядерные поры [8].

В ядре NF-κB связывается со специфическими последовательностями ДНК в промоторных и энхансерных областях генов-мишеней, регулируя их транскрипцию. Таким образом, нарушение регуляции NF-κB может играть существенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Поэтому изучение тонких механизмов регуляции NF-κB остается актуальной задачей современной науки [9].

Данные зарубежной литературы о роли транскрипционного фактора NF-κB в ЦНС представляют собой сложную и противоречивую картину. С одной стороны, существует множество исследований, утверждающих, что NF-κB выполняет нейропротекторные функции в нейронах головного мозга, способствуя улучшению синаптической активности. Например, известна роль белка RelA/p65 в регуляции роста дендритных отростков нейронов гиппокампа, что является ключевым аспектом для формирования нейронных связей и памяти. Кроме того, NF-κB продемонстрировал свою антиапоптотическую активность, регулируя экспрессию различных антиапоптотических генов, таких как ингибиторы каспаз, факторы, связанные с TNF-рецепторами, TRAF1 и TRAF2, а также семейство белков Bcl-2 (включая Bcl-2, Bcl-xL и Bfl-1). Это приводит к повышению выживаемости нейронов при воздействии патологических стимулов, таких как окислительный стресс или нейротоксические агенты [10, 11]. С другой стороны, ряд исследований утверждает, что NF-κB может усиливать апоптоз нейронов в ЦНС, действуя через провоспалительные механизмы. Долговременная активация NF-κB в глиальных клетках может приводить к нейровоспалению, что, в свою очередь, вызывает гибель нейронов [12].

Наши предыдущие исследования моторной коры с использованием антител против NF-κB подтверждают эти противоречивые данные. Мы наблюдали снижение экспрессии иммунореактивного материала (ИРМ) NF-κB в группе экспериментального СД 1-го типа (СД1) в сравнении с группой контроля (интактных крыс без СД). Однако на фоне общего снижения экспрессии ИРМ NF-κB в ядрах поврежденных нейронов и глиальных клетках экспрессия NF-κB была более выраженной, что указывало на транслокацию NF-κB в ядро клетки и активацию сигнальных путей, связанных с нейровоспалением в ответ на патологические процессы. Также интересно, что мы обнаружили наличие NF-κB в цитоплазме неповрежденных нейронов и их отростках без его транслокации в ядро, что может свидетельствовать о его нейропротективной роли в этих клетках. Таким образом, контекст, в котором NF-κB активируется, имеет решающее значение для его функции в ЦНС [13].

Таким образом, дальнейшие исследования в этой области могут помочь нам лучше понять, как NF-κB может быть использован в качестве потенциальной

мишени для терапии, направленной на защиту нейронов и восстановление функций ЦНС при различных заболеваниях. Исследование взаимодействия между NF- κ B, нейровоспалением и нейропротекцией в ПСК может открыть новые горизонты для разработки эффективных методов лечения и профилактики нейропатологий.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из ключевых медиаторов ЦНС и играет важнейшую роль в регуляции нейронной активности. Она выступает в качестве главного тормозного медиатора, обеспечивая баланс между возбуждающей и тормозной активностью в мозге. В этом контексте ГАМК находится в постоянной конкуренции с глутаматом, который является основным возбуждающим медиатором [14, 15].

Интересно, что в нейронах ГАМК выполняет две основные функции. Примерно 1 % ГАМК работает как тормозной медиатор, в то время как оставшаяся часть, около 99 % или даже больше, участвует в обмене энергии в митохондриях. Эта часть ГАМК играет важную роль в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ) и распаде глюкозы, что критично для обеспечения энергии клеток. Такой путь метаболизма характерен именно для нейронов, в отличие от других типов клеток, где этот процесс не столь выражен. ГАМК также важен для ряда когнитивных функций, включая внимание, двигательный контроль и эмоциональную регуляцию. Например, при недостатке ГАМК может наблюдаться повышенная возбудимость нейронов, что может привести к различным неврологическим и психическим расстройствам, таким как тревожные расстройства, эпилепсия и депрессия. Это подчеркивает, насколько важно поддерживать баланс между ГАМК и глутаматом для нормального функционирования мозга [16].

Таким образом, препараты ГАМК являются не только важным тормозным медиатором, но и универсальным веществом, играющим ключевую роль в различных аспектах функционирования мозга. Ее влияние на когнитивные функции, эмоциональное состояние и физическую активность подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области, чтобы лучше понять механизмы ее действия и потенциальные способы применения в медицине и психологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Характеристика особенностей экспрессии Nf- κ B в первичной соматосенсорной коре головного мозга и гиппокампе при диабетической энцефалопатии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было произведено на 30 белых беспородных крысах-самках, достигших 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 $\geq 15,0$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 мес. после инъекции стрептозотоцина. Исследуемое производное ГАМК, сукцикард, вводили перорально в течение 30 дней в дозе 50 мг/кг. Группе негативного контроля вводили физиологический раствор (крысы с СД без лечения). 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 обезжизняли и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. Расположение первичной соматосенсорной коры и гиппокампа в гистологических препаратах головного мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа (<https://www.amazon.com/PaxinosFranklins-Stereotaxic-CoordinatesCompact/dp/0128161590>). Выявление ядерного фактора транскрипции (Nf- κ B) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием первичных антител к белку Nf- κ B (transcription factor of the nuclear factor- κ B) 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 первичной соматосенсорной коры. 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 $\times 20$, $\times 40$.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных крыс была зафиксирована умеренная до выраженной экспрессия ИРМ NF-kB в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях коры, а также умеренно выраженная экспрессия в перикарионах нейронов CA1, CA3 гиппокампа. Это указывает на активность NF-kB в этих областях, что может быть связано с нормальными физиологическими процессами, происходящими в нейронах, такими как синтез белков и поддержание гомеостаза, а также в обработке сенсорной информации и, возможно, в процессах обучения и памяти. Внутренний пирамидный слой, в свою очередь, демонстрировал более низкую, но все же заметную экспрессию ИРМ NF-kB, что может указывать на его менее активное участие в этих процессах. Интересно отметить, что экспрессия NF-kB преимущественно локализовалась в цитоплазме неповрежденных нейронов, что может быть связано с его функцией в регуляции клеточных процессов на уровне цитоплазмы. В некоторых нейронах также была зафиксирована экспрессия ИРМ NF-kB в ядре, что может указывать на его роль в регуляции транскрипции генов, ответственных за адаптацию нейронов к различным стрессовым ситуациям. Низкая экспрессия NF-kB в микроглии может свидетельствовать о том, что в условиях отсутствия патологии эти клетки не активированы. Обнаружено наличие выраженной экспрессии ИРМ NF-kB в вертикальных отростках нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. Это может указывать на повышение синаптической пластичности нейронов. В то же время в вертикальных отростках внутреннего зернистого, внутреннего пирамидного и слоя полиморфных клеток была зафиксирована слабая экспрессия, что может отражать различия в функциональной активности этих слоев коры. При исследовании ПСК крыс с моделируемым СД1 без лечения, с использованием антител против NF-kB была отмечена слабовыраженная экспрессия этого белка во всех слоях коры. Это может указывать на то, что диабет приводит к снижению активности NF-kB, что, в свою очередь, может негативно сказываться на нейронной функции и способности к адаптации. Особенно примечательно, что в вертикальных отростках нейронов экспрессия NF-kB снижалась вплоть до полного исчезновения, что может свидетельствовать о значительных нарушениях в нейронной активности и синаптической передаче. У крыс с СД1 без лечения была обнаружена неоднородная экспрессия иммунореактивного

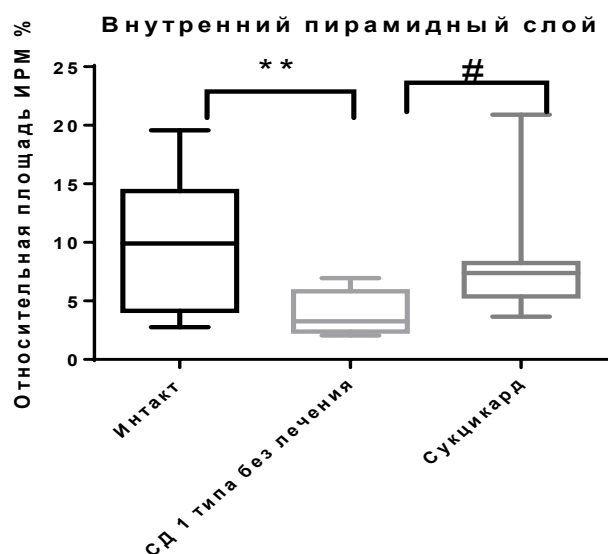
материала NF-kB в цитоплазме и ядрах нейронов ПСК коры головного мозга в виде гранул. Это свидетельствует о том, что диабет вызывает изменения в распределении NF-kB внутри клеток, что может быть связано с нарушением нормальных клеточных процессов. Цитоплазматическая экспрессия NF-kB также была обнаружена в некоторых неповрежденных нейронах ПСК головного мозга и в перикарионах нейронов CA1 и CA3 гиппокампа, которая носила слабо выраженный характер, что может указывать на наличие адаптивных механизмов, которые активируются в ответ на метаболические или оксидативные стрессы, характерные для СД. Важно отметить, что в периваскулярно расположенных глиоцитах была зафиксирована умеренная экспрессия ИРМ NF-kB, что может свидетельствовать о реактивности этих клеток в условиях диабета и их возможной роли в ответе на воспалительные процессы.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования показывают, что экспрессия ИРМ NF-kB в ПСК крыс зависит от состояния здоровья: в норме она выражена умеренно, тогда как при СД1 наблюдается значительное снижение экспрессии, что может негативно сказываться на нейронной функции и приводить к нарушению сенсорной обработки информации. Эти изменения подчеркивают важность NF-kB в поддержании нормального функционирования нервной системы и могут служить основой для дальнейших исследований в области патофизиологии СД и его влияния на ЦНС.

В группе с фармакокоррекцией сукцикардом отмечалась слабовыраженная экспрессия ИРМ NF-kB в наружном зернистом слое ПСК, а также в цитоплазме перикарионов нейронов пирамидного слоя CA1, CA3 гиппокампа и от слабой до умеренно-выраженной экспрессии ИРМ NF-kB в нейронах наружного пирамидного и внутреннего пирамидного слоев ПСК.

У интактных крыс во внутреннем пирамидном слое относительная площадь ИРМ составила 9,9 % (4,15–14,4), в группе СД1 – 3,26 % (2,39–5,82), что продемонстрировало достоверное снижение относительной площади ИРМ на 6,64 % в группе СД1 ($p < 0,01$). В группе сукцикарда относительная площадь ИРМ NF-kB составила 7,38 % (5,37–8,23), что достоверно выше значений площади ИРМ NF-kB в группе СД1 на 4,12 % ($p < 0,05$) (рис.).

Исследование морфологических изменений в ПСК головного мозга и гиппокампе при СД1 выявило значительное уменьшение площади ИРМ в нейронах и нейропиле во внутреннем пирамидном слое ПСК в сравнении с интактными животными, что позволяет предположить связь снижения площади экспрессии ИРМ и наличие более выраженной экспрессии в микроглии и ядрах поврежденных нейронов в виде гранул с выраженностью нейродегенеративных процессов.



** Различия между группами СД1 и интактных животных статистически значимы (Анова-Тест), $p < 0,01$;

различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД1 статистически значимы (Анова-Тест), $p < 0,05$.

Рис. Динамика изменения относительной площади $Nf-kB$ -иммунореактивного материала во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры головного мозга

Более детальный анализ показал увеличение экспрессии ИРМ $NF-kB$ именно в ядрах поврежденных нейронов ПСК в группе СД1. $NF-kB$ – это ключевой регулятор воспалительных процессов, и его повышенная экспрессия в ядрах нейронов и глии свидетельствует о развитии нейровоспаления, характерного для диабетической нейропатии [13]. Также во внутреннем пирамидном слое ПСК у крыс с СД1 по сравнению с группой фармакокоррекции сукцикардом отмечалось снижение экспрессии относительной площади ИРМ. Характер экспрессии был схож с картиной интактных крыс, как в ПСК, так и в гиппокампе. Это наблюдение указывает на потенциальный нейропротективный эффект данных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемое соединение, представленное производным ГАМК, играет важную роль в регуляции воспалительных процессов и нейропротекции. Известно, что ГАМК может непосредственно ингибировать активность $NF-kB$, тем самым предотвращая каскад реакций, приводящих к окислительному и нитрозативному стрессу, апоптозу и воспалению. Противовоспалительное действие ГАМК частично опосредуется через экспрессию белка Клото, который, в свою очередь, ингибирует $NF-kB$. Более того, ГАМК активирует сигнальные пути SIRT-1, PI3K-Akt и CREB-IRS-2, которые играют важную роль

в клеточной регенерации и дифференцировке [15, 16]. Активация этих путей может способствовать восстановлению поврежденных нейронов и улучшению функции моторной коры. Интересно, что сукцикард продемонстрировал нейропротективный эффект в исследовании и, возможно, его нейропротективное действие частично обусловлено модуляцией активности ГАМК-эргической системы, которая в свою очередь влияет на уровень $NF-kB$. Таким образом, наши данные и обширные литературные данные подтверждают перспективность использования препаратов, модулирующих активность ГАМК, в качестве терапевтической стратегии для лечения осложнений СД1, связанных с энцефалопатией [16].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Смирнов А.В., Экова М.Р., Бисинбекова А.И., Снигур Г.Л. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и её производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):211–227.
2. Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А. Морфофункциональные изменения моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2024;13(2):46–53.
3. Jiménez-Balado J., Eich T.S. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2021;116(5):146–159.
4. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes*. 2020;18(5):3–11.
5. Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А., Тюренков И.Н. Морфофункциональные изменения первичной соматосенсорной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024;21(3):146–152. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-146-152.
6. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.
7. Park M.H., Hong J.T. Roles of $NF-kB$ in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;29;5(2):15–18.
8. Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Казанцева П.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. и др. Экспрессия мРНК гена BRCA1 в опухолях молочной железы как предиктор ответа на неоадьювантную химиотерапию. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(1):53–59. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-1-53-59.
9. Medeiros M., Candido M.F., Valera E.T., Brassesco M.S. The multifaceted $NF-kB$: are there still prospects of its inhibition for clinical intervention in pediatric central nervous system tumors? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;8:17–18.

10. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M., Mihalas A.B., Bergles D.E., Meffert M.K. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:25–52.

11. Oikawa K., Odero G.L., Platt E., Neuendorff M., Hatherell A., Bernstein M.J. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neuroscience*. 2012;13(2):45–48.

12. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77–80.

13. Тюренков И.Н., Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А., Галкин М.А. Особенности экспрессии NF-kb в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях моторной коры крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1 типа. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2024;21(2):58–64.

14. Koh W., Kwak H., Cheong E., Lee C.J. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023;24(9):523–539.

15. Czapski G.A., Strosznajder J.B. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11–18.

16. Sears S.M., Hewett S.J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2021;46(9):1069–1083. doi: 10.1177/1535370221989263.

REFERENCE

1. Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Smirnov A.V., Ekova M.R., Bisinbekova A.I., Snigur G.L. et al. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2023;11(3):211–227. (In Russ.).

2. Smirnov A.V., Tyurenkov I.N., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A. Morphofunctional changes in the motor cortex of the brain in experimental type 1 diabetes mellitus. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024;13(2):46–53. (In Russ.).

3. Jiménez-Balado J., Eich T.S. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2021;116(5):146–159.

4. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes*. 2020;18(5):3–11.

5. Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A., Tyurenkov I.N. Morphofunctional changes in the primary somatosensory cortex of the brain in experimental type 1

diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvenno-go meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2024;21(3):146–152. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-146-152.

6. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.

7. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-kB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;29;5(2):15–18.

8. Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Kazantseva P.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M. et al. BRCA1 mRNA expression levels as an predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Uspekhi molekulyar-noi onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(1):53–59. (In Russ.) doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-1-53-59.

9. Medeiros M., Candido M.F., Valera E.T., Brassesco M.S. The multifaceted NF-kB: are there still prospects of its inhibition for clinical intervention in pediatric central nervous system tumors? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;8:17–18.

10. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M., Mihalas A.B., Bergles D.E., Meffert M.K. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:25–52.

11. Oikawa K., Odero G.L., Platt E., Neuendorff M., Hatherell A., Bernstein M.J. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neuroscience*. 2012;13(2):45–48.

12. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77–80.

13. Tyurenkov I.N., Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A., Galkin M.A. Features of nf-kb expression in the outer granular and outer pyramidal layers of the motor cortex of rats with experimental type 1 diabetes mellitus. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2024;21(2):58–64. (In Russ.).

14. Koh W., Kwak H., Cheong E., Lee C.J. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023;24(9):523–539.

15. Czapski G.A., Strosznajder J.B. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11–18.

16. Sears S.M., Hewett S.J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2021;46(9):1069–1083. doi: 10.1177/1535370221989263.

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

Информация об авторах

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

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

Айслу Ильнуровна Джукеева – ассистент кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aandm08@mail.ru

Мария Рафаэлевна Экова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maria.ekova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

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

Статья поступила в редакцию 04.03.2025; одобрена после рецензирования 23.04.2025; принята к публикации 24.04.2025.

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

Information about the authors

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

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

Aislu I. Dzhukееva – Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aandm08@mail.ru

Maria R. Ekova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Researcher, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maria.ekova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8655-1441>

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

The article was submitted 04.03.2025; approved after reviewing 23.04.2025; accepted for publication 24.04.2025.