

Нейровоспаление головного мозга при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

С.Н. Янишевский^{1,2}, Л.С. Онищенко¹, Е.Н. Гневывшев^{3,4}, О.Н. Гайкова⁵, Е.В. Яковлев^{4,6,7}✉, vmeda-ev@mail.ru, А.А. Смирнов

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

³ 3-й Военный госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалина, д. 13

⁴ Институт прикладного психоанализа и психологии, Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

⁵ Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

⁶ Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

⁷ Московский государственный областной университет, 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10а, стр. 1

Резюме

Введение. В структуре общей смертности населения церебральный инсульт занимает второе место и лидирует среди причин инвалидизации. Несмотря на огромное число пациентов с диабетом и инсультом, механизмы, лежащие в основе такой предрасположенности, остаются малоизученными. Морфологические изменения головного мозга при диабет-индуцированном нейровоспалении практически нигде не описаны.

Цель. Установить закономерность патоморфологических изменений головного мозга, ассоциированных с нейровоспалением, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инсульт.

Материалы и методы. На секционном материале исследованы изменения головного мозга и артерий у 27 умерших от инсульта (6 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 60 до 97 лет, средний возраст $75 \pm 7,2$ года, имевших сахарный диабет 2-го типа, группу сравнения составили 32 умерших от инсульта (14 мужчин, 18 женщин) с дисциркуляторной энцефалопатией без СД в возрасте от 42 до 100 лет (средний возраст – $68,5 \pm 14,2$ года). Выполнено светооптическое и электронно-микроскопическое исследование головного мозга, иммуногистохимические реакции: непрямая иммунопероксидазная реакция с глиофибрилярным белком, виментином и маркерами иммунофенотипирования макрофагов – CD-68, CD-163, CD-21, CD-23, CD-11c, HAM.

Результаты. Установлено, что нейровоспаление характеризуется макрофагально-микроглиальной активацией, проникновением антигенпрезентирующих клеток через поврежденный гематоэнцефалический барьер, поражением нейронального и глиального клеточных пулов. Выявлена выраженная макрофагальная инфильтрация при помощи иммуногистохимических методов исследования с CD-68. Периваскулярно располагаются макрофаги моноцитарного ряда и антигенпрезентирующие клетки, мигрирующие через поврежденный гематоэнцефалический барьер и экспрессирующие рецептор CD-11c. Наблюдается феномен смены фенотипа макрофагов с M2-типа, обладающих саногенетической активностью, на M1-тип, ответственный за воспалительное повреждение.

Выводы. Выраженная инфильтрация ткани головного мозга у пациентов с инсультом при сахарном диабете 2-го типа как резидентными макрофагами, так и макрофагами моноцитарного ряда ассоциирована с прогрессирующим нейровоспалением.

Ключевые слова: нейровоспаление, инсульт, сахарный диабет 2-го типа, гематоэнцефалический барьер, микроглия, моноцитарные макрофаги, резидентные макрофаги

Для цитирования: Янишевский С.Н., Онищенко Л.С., Гневывшев Е.Н., Гайкова О.Н., Яковлев Е.В., Смирнов А.А.

Нейровоспаление головного мозга при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2022;16(2):8–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-8-14>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroinflammation of the brain in stroke in patients with type 2 diabetes mellitus

Stanislav N. Yanishevskiy^{1,2}, Ludmila S. Onishchenko¹, Evgeniy N. Gnevyshev^{3,4}, Olga N. Gaikova⁵, Evgeny V. Yakovlev^{4,6,7}✉, vmeda-ev@mail.ru, Alexander A. Smirnov⁷

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, Almazov National Medical Research Center; 12, Mayakovsky St., St Petersburg, 191014, Russia

³ 3rd Military Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia

⁴ Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology, University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia

⁵ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency; 1, Bekhterev St., St Petersburg, 1192019, Russia

⁶ Medical Centre "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya Str., St Peterburg, 190121, Russia

⁷ Moscow State Regional University; 10a, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

Introduction. In the structure of the total mortality of the population, cerebral stroke ranks second and leads among the causes of disability. Despite the huge number of patients with diabetes and stroke, the mechanisms underlying this predisposition remain poorly understood. Morphological changes of the brain in diabetes-induced neuroinflammation are practically not described anywhere.

Objective. To establish the patterns of pathomorphological changes of the brain associated with neuroinflammation in patients with type 2 diabetes mellitus who have suffered a stroke.

Materials and methods. On the sectional material, changes in the brain and arteries were studied in 27 stroke deaths (6 men and 21 women), aged 60 to 97 years, average age 75 ± 7.2 years, who had type 2 diabetes mellitus, the comparison group consisted of 32 stroke deaths (14 men, 18 women) with dyscirculatory encephalopathy without type 2 diabetes aged 42 to 100 years (average age 68.5 ± 14.2 years). Light-optical and electron microscopic examination of the brain, immunohistochemical reactions were performed: indirect immunoperoxidase reaction with gliofibrillary protein, vimentin and macrophage immunophenotyping markers – CD-68, CD-163, CD-21, CD-23, CD-11c, HAM.

Results. It has been established that neuroinflammation is characterized by macrophage-microglial activation, penetration of antigen-presenting cells through the damaged blood-brain barrier, damage to neuronal and glial cell pools. Pronounced macrophage infiltration was revealed using immunohistochemical methods of investigation with CD-68. Monocytic macrophages and antigen-presenting cells are located perivascularly, migrating through the damaged blood-brain barrier and expressing the CD-11c receptor. There is a phenomenon of changing the phenotype of macrophages from M2-type, with sanogenetic activity, to M1-type, responsible for inflammatory damage.

Conclusions. Pronounced infiltration of brain tissue in stroke patients with type 2 diabetes mellitus by both resident macrophages and monocytic macrophages is associated with progressive neuroinflammation.

Keywords: neuroinflammation, stroke, type 2 diabetes mellitus, blood-brain barrier, microglia, monocytic macrophages, resident macrophages

For citation: Yanishevskiy S.N., Onishchenko L.S., Gnevyshev E.N., Gaikova O.N., Yakovlev E.V., Smirnov A.A. Neuroinflammation of the brain in stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskii Sovet*. 2022;16(2):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-8-14>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – важнейшая медико-социальная проблема во многих странах мира. Не менее важная проблема – сосудистые заболевания головного мозга вследствие их большой распространенности и серьезной тяжести последствий. В структуре общей смертности населения церебральный инсульт занимает второе место и лидирует среди причин инвалидизации. Причем замедление снижения смертности многими авторами связывается именно с высоким распространением факторов риска – артериальной гипертензией, СД, сердечными аритмиями. СД2 является самостоятельным модифицируемым фактором риска хронической кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии. Однако, несмотря на огромное число пациентов с диабетом и инсультом, механизмы, лежащие в основе такой предрасположенности, остаются до конца не изученными. Морфологические изменения головного мозга при диабет-индуцированном нейровоспалении практически нигде не описаны и не систематизированы. Понимание механизмов, управляющих возникновением т. н. глобального воспаления головного мозга, будет способствовать модуляции этого воспаления в качестве потенциальной терапевтической

стратегии при инсульте. Микроглия и макрофаги ЦНС представляют собой высокоспециализированную сеть резидентных клеток, которые участвуют в гомеостазе, а также в развитии и течении заболеваний головного и спинного мозга. Основные популяции макрофагов происходят от эмбриональных предшественников и обновляются независимо от гемопоэтических стволовых клеток. Роль макрофагов в эмбриогенезе, скорее всего, связана с очисткой тканей от апоптотических тел и нейропластичностью ЦНС [1]. Имеются результаты о том, что макрофаги являются зрелыми дифференцированными клетками, которые могут обладать потенциалом самообновления, аналогичным потенциалу гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [2]. Зрелые макрофаги могут размножаться в ответ на специфические стимулы неограниченно долго без трансформации или потери функциональной дифференцировки. Предполагается, что популяции макрофагов, обитающих в тканях, высеиваются во время волн эмбрионального кроветворения и самообновляются независимо от вклада ГСК во взрослом возрасте [3].

Макрофаги ЦНС играют особую роль в гомеостазе и иммунитете, но они также способствуют широкому спектру патологий и вследствие этого являются привлекательными терапевтическими мишенями [4]. При повреж-

дении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) моноциты могут проникать в ЦНС и генерировать макрофаги, т. е. эти клетки пополняются из циркулирующего пула моноцитов через поврежденный ГЭБ и быстро дифференцируются в резидентные клетки глии. Так, при рассеянном склерозе и на модели экспериментального аутоиммунного энцефалита (ЭАЭ) микроглия и макрофаги образуются в результате пролиферации предшественников резидентных клеток и рекрутирования предшественников, переносимых кровью, соответственно [5]. По оценкам отдельных авторов, эти два процесса вносят почти одинаковый вклад в устойчивый оборот резидентных макрофагов и микроглии [6]. Предполагается, что количество клеток микроглии остается неизменным с поздних постнатальных стадий онтогенеза до старения и поддерживается пространственной и временной связью пролиферации и апоптоза [7].

Результаты некоторых исследований показывают, что микроглия создает плотную сеть с региональными различиями, а высокие показатели региональной текучести бросают вызов универсальной концепции долголетия микроглии. Самообновление микроглии и макрофагов в стационарных условиях представляет собой случайный процесс, но при патологии эта случайность переходит в выбранную клональную микроглиальную экспансию. Имеются исследования, в которых раскрывается как динамическая, так и дискретная самоорганизация зрелой микроглии и макрофагов в здоровой и больной ЦНС [8]. Различные предшественники макрофагов обладают почти одинаковым потенциалом для развития в резидентные макрофаги, но они конкурируют за ограниченное число ниш обитания. Жесткая регуляция ниши гарантирует, что моноциты не дифференцируются в макрофаги, когда ниша заполнена, но вместе с тем эти клетки могут эффективно дифференцироваться в макрофаги, когда ниша доступна [9]. По данным ряда авторов, микроглия фенотипически различается в зависимости от топологического распределения в ЦНС. Так, микроглия мозжечка оказалась смещенной в сторону более иммунного и метаболически требовательного фенотипа, возможно, из-за более высокого содержания в мозжечке белого вещества. Напротив, микроглия в коре головного мозга и полосатом теле находилась в более спокойном состоянии, а микроглия гиппокампа представляла собой промежуточный фенотип [10].

Популяция миелоидных клеток ЦНС включает в себя паренхимную микроглию и внепаренхимные менингеальные, периваскулярные и сосудистые макрофаги, а также моноциты, ассоциированные с заболеванием [11]. Внепаренхимные макрофаги головного мозга имеют общую экспрессию нескольких фенотипических маркеров. Как и микроглия, все макрофаги сосуществуют в ЦНС в устойчивом состоянии, но проявляют специфические трансформации во время старения в моделях болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [12]. Существует гипотеза о том, что локальная среда интерфейса «кровь – мозг» направляет дифференцировку эмбриональных макрофагов в направлении фенотипа внепаренхимных

макрофагов [13]. При нейровоспалении микроглия может значительно способствовать повреждению тканей, высвобождая воспалительные цитокины. Массовое цитометрическое исследование в модели острого аутоиммунного энцефалита выявило семь различных популяций микроглии, экспрессирующих различные уровни провоспалительных, в основном TNF- α , IL-6, GM-CSF, и противовоспалительных (TGF- β и IL-10) цитокинов [14]. Недавнее исследование, основанное на двухфотонной прижизненной микроскопии во время экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), показало, что макрофаги ЦНС переходят от провоспалительного к заживляющему фенотипу в зависимости от поражения [15]. Макрофаги, полученные из моноцитов, обладают высокой фагоцитарной активностью и воспалительными свойствами, в то время как макрофаги, возникающие путем самообновления, демонстрируют неожиданный признак глобального подавления клеточного метаболизма в начале заболевания [16].

Цель исследования: установить закономерности патоморфологических изменений головного мозга, ассоциированных с нейровоспалением, у пациентов с СД2, перенесших инсульт.

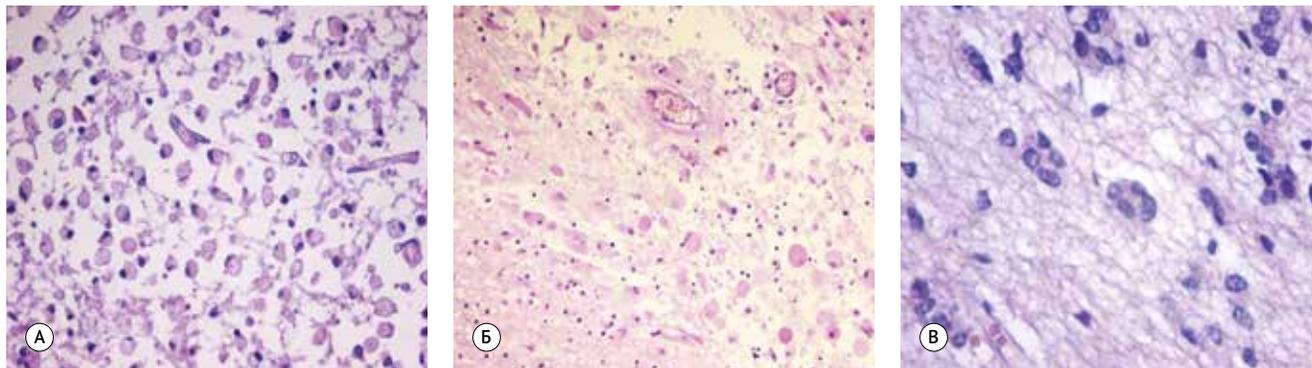
Задачи:

- Изучить морфологические изменения в головном мозге при СД2, ассоциированные с макрофагальной инфильтрацией.
- Установить маркеры нарушения функционирования нейрососудистых единиц.
- Исследовать феномен смены фенотипа макрофагов с М2-типа, характеризующегося саногенетической активностью, на М1-тип, ответственный за воспалительное повреждение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На секционном материале исследованы изменения головного мозга и артерий у 27 умерших (6 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 60 до 97 лет, средний возраст $75 \pm 7,2$ года, имевших в анамнезе СД2, погибших от сосудистых осложнений диабета. Группу сравнения составили 32 умерших (14 мужчин, 18 женщин) с дисциркуляторной энцефалопатией без анамнеза СД2 в возрасте от 42 до 100 лет (средний возраст $68,5 \pm 14,2$ года), умерших от инсульта. Вскрытие и забор материала производились в первые сутки после смерти. Фиксация головного мозга осуществлялась в растворе нейтрального формалина нарастающей концентрации от 5 до 10% в течение 1 мес. Предварительно в сосуды мозга и в желудочковую систему через отверстие Мажанди вводили 5%-ный раствор нейтрального формалина. Для светооптического и электронно-микроскопического исследования брали по шесть фрагментов из симметричных участков лобных, теменных, височных и затылочных долей головного мозга, подготовленных по общепринятой методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином [17]. Кроме этого, проводили иммуногистохимические реакции:

- **Рисунок 1.** Большое количество свободно лежащих макрофагов (а) и диффузно разбросанных в ткани мозга (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200. Макрофаги, создающие подобие гранулем вокруг очагов некроза (в). Окраска та же, ув. × 400
- **Figure 1.** A large number of free-lying macrophages (a) and diffusely scattered in the brain tissue (b). H&E staining, 200×. Macrophages create similar granulomas around foci of necrosis (c). Staining is the same, 400×



непрямая иммунопероксидазная реакция с глиофибрилярным белком, виментином и маркерами иммунофенотипирования макрофагов: CD-68, CD-163, CD-21, CD-23, CD-11с, HAM. Материал для электронно-микроскопического исследования приготавливали по модифицированной нами методике, успешно использующейся в течение более чем 20 лет и применявшейся как в диссертациях, так и в ряде публикаций [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ткань мозга при ее ишемии на фоне СД2 реагировала появлением значительного количества макрофагов как диффузно, так и в виде очаговых периваскулярных скоплений (рис. 1а, б). Это были крупные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, иногда пенистого вида. В некоторых участках они имели типичный вид «зернистых шаров» – свободно лежащих крупных клеток вокруг очагов резорбции мелких ишемических инфарктов. В одном из наблюдений макрофаги образовывали гранулемы (рис. 1в).

В других участках такие же клетки образовывали обширные плотные поля (рис. 2а). Иногда эти скопления были привязаны к какому-либо сосуду, в других наблюдениях поля макрофагов были обширными и включали в себя ряд мелких сосудов (рис. 2б).

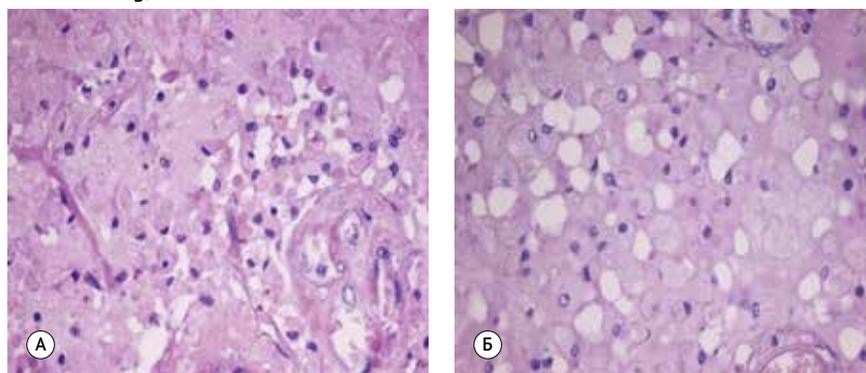
Во всех случаях макрофаги давали положительную реакцию с маркером макрофагов CD-68 (рис. 3а, б).

В зонах плотного расположения макрофагов между ними были обнаружены крупные отростчатые клетки, выявляемые виментином, – тучные астроциты (рис. 4), а также зрелые гипертрофированные астроциты, дающие положительную реакцию с марке-

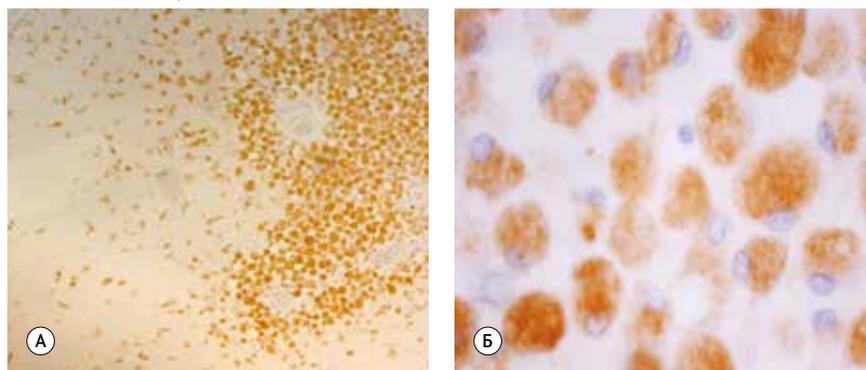
ром глиофибрилярного белка (рис. 5). В других очагах между макрофагами наблюдались лишь единичные отростки астроцитов. В остальных очагах вся ткань была плотной и состояла только из макрофагов.

Типичными для большинства умерших с СД были мелкие диапедезные кровоизлияния, связанные с повышением проницаемости мелких сосудов со значительно

- **Рисунок 2.** Периваскулярное скопление большого количества макрофагов (а). Скопление макрофагов, формирующее ткань, не связанную с сосудами (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400
- **Figure 2.** Perivascular accumulation of a large number of macrophages (a). Accumulation of macrophages forming tissue not connected with vessels (b). H&E staining, 400×



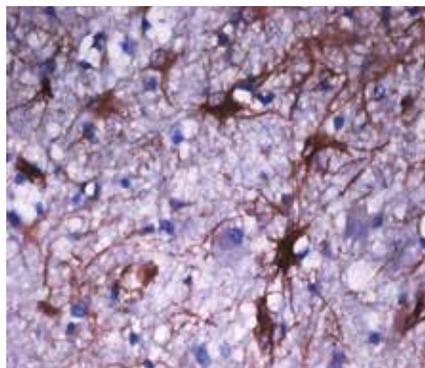
- **Рисунок 3.** Очаговое и диффузное скопление большого количества макрофагов. Непрямая иммунопероксидазная реакция с CD-68
- **Figure 3.** Focal and diffuse accumulation of a large number of macrophages. Indirect immunoperoxidase reaction with CD-68



а) ув. × 200; б) ув. × 1000

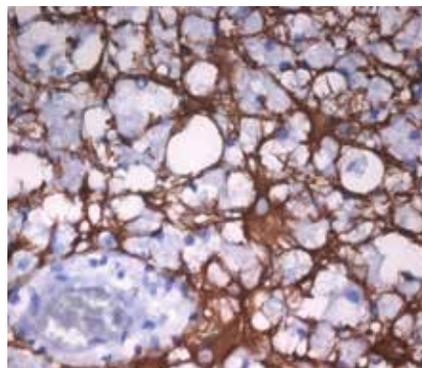
● **Рисунок 4.** Тучные астроциты. Непрямая иммунопероксидазная реакция с виментином, ув. × 1000

● **Figure 4.** Mast astrocytes. Immunoperoxidase Staining, 1000×



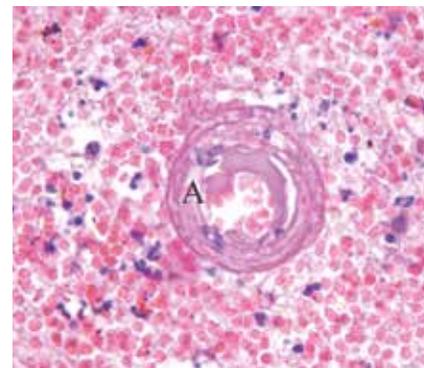
● **Рисунок 5.** Зрелые гипертрофированные астроциты. Непрямая иммунопероксидазная реакция с глиофибрилярным белком, ув. × 1000

● **Figure 5.** Mature hypertrophic astrocytes. Indirect immunoperoxidase reaction with glial fibrillary acidic protein, 1000×



● **Рисунок 6.** Мелкое диапедезное кровоизлияние вокруг артериолы (А) с утолщенной, некротизированной стенкой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400

● **Figure 6.** Fine diapedesis hemorrhage around an arteriole (A) with a thickened, necrotized wall. H&E staining, 400×



измененной, а иногда практически некротизированной стенкой (рис. 6).

При ЭМИ одни макрофаги представляли собой клетки со светлым ядром и цитоплазмой, часто заполненной многочисленными включениями, другие макрофаги некротизированы (рис. 7а, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

В полях большого скопления макрофагов иммуногистохимические реакции (ИГР) выявили рецепторные маркеры CD-163, HAM-56, характеризующие резидентные макрофаги (или M2-тип) для нервной системы. Кроме резидентных макрофагов, у пациентов с инсультом на фоне СД2 при помощи ИГР в ткани головного мозга типа выявлены макрофаги моноцитарного ряда (или M1-тип), проникшие в головной мозг из сосудистого русла. Данные клетки давали положительную ИГР с маркерами CD-21, CD-23, а также с рецепторным маркером дендритических клеток CD-11с. Известно, что эти подтипы макрофагов обычно в ткани головного мозга не встречаются и, вероятно, при СД2 проникали в вещество мозга

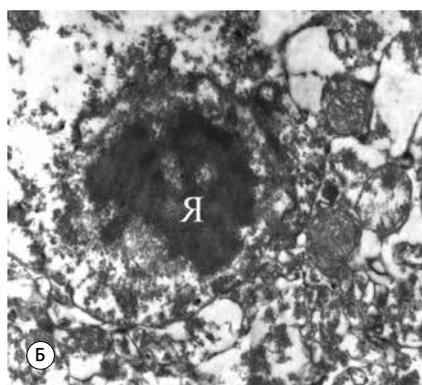
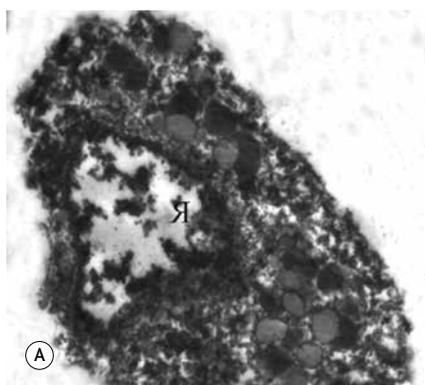
через поврежденный гематоэнцефалический барьер. В пользу этого утверждения свидетельствует тот факт, что для большинства пациентов с инсультом на фоне СД2 были типичными мелкие диапедезные кровоизлияния, связанные с повышением проницаемости мелких сосудов. Избыточное содержание гемосидерина вследствие распада гемоглобина являлось одним из триггерных механизмов активизации системы микроглии, что также подтверждается ИГР с маркером CD-163.

Также предполагается, что появление макрофагов, экспрессирующих рецепторы к CD-21 и CD-23, отражает изменение фенотипа макрофагов с M1-типа на M2-тип. В зонах плотного расположения макрофагов с помощью ИГР между ними были обнаружены крупные отростчатые клетки, реагирующие с виментином, – тучные астроциты, а также зрелые гипертрофированные астроциты, дающие положительную ИГР с маркером глиофибрилярного белка. Эта находка является своеобразным диссонансом с известными данными, т. к. виментин обычно выявляет «молодые» или «незрелые» клетки, что не согласуется с маркером глиофибрилярного белка, и этот факт может быть ассоциирован с другими изменениями клеток, выявляемыми виментином, например перегрузкой эндоплазматической сети клеток липопротеидами низкой и очень низкой плотности (рис. 4).

При ЭМИ одни макрофаги представляли собой клетки с плотным ядром и цитоплазмой, заполненной многочисленными включениями, другие макрофаги имели признаки апоптоза и некроза (рис. 6).

Наконец, в ткани мозга при инсульте на фоне СД2 при ИГР обнаруживалась активация резидентных макрофагов, проявляющаяся в значительном увеличении их числа, а также появлялись макрофаги моноцитарно-

● **Рисунок 7.** Активный макрофаг со светлым ядром (Я) в коре головного мозга
● **Figure 7.** Active macrophage with a light-colored nucleus (I) in the cerebral cortex



а) в цитоплазме – многочисленные включения гетерогенной плотности (липиды, липофусцин, фагосомы), ув. × 6300;
б) некротизированный макрофаг, Я – ядро, ув. × 12500

го ряда, не встречающиеся за гематоэнцефалическим барьером в головном мозге у пациентов без СД2. У пациентов с СД2 часть макрофагов находили перикапиллярно, что может характеризовать воспалительный процесс в сосудистой стенке. Также при СД2 макрофаги моноцитарного ряда диффузно располагались в ткани головного мозга.

ВЫВОДЫ

Поражение головного мозга при СД2 гетерогенно, имеет два различных источника развития, которые впоследствии взаимопотенцируют друг друга: сосудистая причина, имеющая в основе хроническую циркуляторную гипоксию на фоне эшелонированного стенозирования мозговых артерий и нарушения структур нейрососудистой единицы, а также внесосудистую причину, имеющую в основе воспалительный процесс в ткани мозга, характеризующийся макрофагально-микроглиальной активацией, проникновением антигенпрезентирующих клеток через гематоэнцефалический барьер и поражением нейронального и глиального клеточных пулов.

Нейровоспаление головного мозга при инсульте на фоне СД характеризуется выраженной макрофагальной инфильтрацией, выявляемой при помощи иммуногистохимических методов исследования с CD-68. Природа происхождения гипермакрофагогистии различна. Увеличение числа диффузно расположенных макрофагов происходит за счет активации резидентных макрофагов и микроглии, экспрессирующих рецепторы к иммуногистохимическим антигенам CD-163, HAM-56. Периваскулярно располагаются макрофаги моноцитарного ряда и антигенпрезентирующие клетки, мигрирующие через поврежденный гематоэнцефалический

барьер и экспрессирующие рецептор CD-11с. При диабете наблюдается феномен смены фенотипа макрофагов с M2-типа, характеризующегося саногенетической активностью, на M1-тип, ответственный за воспалительное повреждение.

Выраженная инфильтрация ткани головного мозга при СД2 как макрофагами, резидентными для нервной системы, так и макрофагами моноцитарного ряда ассоциирована с прогрессирующим воспалительным процессом и является маркером нарушений функционирования нейрососудистых единиц. Обнаруженные ультраструктурные изменения в ткани головного мозга при СД2 дополняют современные представления о патогенезе диабетической энцефалопатии.

С целью терапии артериальной гипертензии на фоне микроангиопатии у пациентов с СД2 целесообразно применять средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (сартаны), блокаторы Са-каналов и диуретики. С целью преодоления воспалительных изменений ткани мозга следует проводить систематическую терапию статинами, которые, кроме эффекта на дислиппротеинемию, характеризуются воздействием на резидентные макрофаги.

Понимание закономерностей изменений головного мозга, ассоциированных с нейровоспалением, у пациентов с инсультом и СД2 открывает новые перспективные терапевтические стратегии, а именно применение стволовых клеток, которые могут оказывать противовоспалительное действие, влиять на регенераторные процессы и секрецию нейротрофических факторов, а также применение моноклональных антител [20–23].



Поступила / Received 08.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2022

Принята в печать / Accepted 31.01.2022

Список литературы / References

- Lichanska A.M., Hume D.A. Origins and functions of phagocytes in the embryo. *Exp Hematol.* 2000;28(6):601–611. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(00\)00157-0](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(00)00157-0).
- Sieweke M.H., Allen J.E. Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages. *Science.* 2013;342(6161):1242974. <https://doi.org/10.1126/science.1242974>.
- Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(6):392–404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>.
- Ginhoux F., Williams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity.* 2016;44(3):439–449. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.024>.
- Ajami B., Bennett J.L., Krieger C., McNagny K.M., Rossi F.M. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci.* 2011;14(9):1142–1149. <https://doi.org/10.1038/nn.2887>.
- Lawson L.J., Perry V.H., Gordon S. Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience.* 1992;48(2):405–415. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90500-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90500-2).
- Askew K., Li K., Olmos-Alonso A., Garcia-Moreno F., Liang Y., Richardson P. et al. Coupled Proliferation and Apoptosis Maintain the Rapid Turnover of Microglia in the Adult Brain. *Cell Rep.* 2017;18(2):391–405. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.041>.
- Tay T.L., Mai D., Dautzenberg J., Fernández-Klett F., Lin G., Sagar et al. A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. *Nat Neurosci.* 2017;20(6):793–803. <https://doi.org/10.1038/nn.4547>.
- Williams M., Scott C.L. Does niche competition determine the origin of tissue-resident macrophages?. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(7):451–460. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.42>.
- Böttcher C., Schlickeiser S., Sneeboer M.A.M., Kunkel D., Knop A., Paza E. et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci.* 2019;22(1):78–90. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0290-2>.
- Prinz M., Erny D., Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol.* 2017;18(4):385–392. <https://doi.org/10.1038/ni.3703>.
- Mrdjen D., Pavlovic A., Hartmann F.J., Schreiner B., Utz S.G., Leung B.P. et al. High-Dimensional Single-Cell Mapping of Central Nervous System Immune Cells Reveals Distinct Myeloid Subsets in Health, Aging, and Disease. *Immunity.* 2018;48(2):380–395.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.011>.
- Van Hove H., Martens L., Scheyltjens I., De Vlaeminck K., Pombo Antunes A.R., De Prijck S. et al. A single-cell atlas of mouse brain macrophages reveals unique transcriptional identities shaped by ontogeny and tissue environment. *Nat Neurosci.* 2019;22(6):1021–1035. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0393-4>.
- Ajami B., Samusik N., Wieghofer P., Ho P.P., Crotti A., Bjornson Z. et al. Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models. *Nat Neurosci.* 2018;21(4):541–551. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0100-x>.
- Locatelli G., Theodorou D., Kendirli A., Jordão M.J.C., Staszewski O., Phulphagar K. et al. Mononuclear phagocytes locally specify and adapt their phenotype in a multiple sclerosis model. *Nat Neurosci.* 2018;21(9):1196–1208. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0212-3>.
- Yamasaki R., Lu H., Butovsky O., Ohno N., Rietsch A.M., Cialic R. et al. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J Exp Med.* 2014;211(8):1533–549. <https://doi.org/10.1084/jem.20132477>.
- Меркулов Г.А. *Курс патологоанатомической техники.* 5-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние; 1969. 423 с.

- Merkulov G.A. *Course of pathological histological technique*. 5th ed. Leningrad: Medicine. Leningrad Branch; 1969. 423 p. (In Russ.)
18. Клочков Н.Д., Онищенко Л.С., Гайкова О.Н. Возможности использования электронной микроскопии для исследования ткани нервной системы на секционном материале. *Труды Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов*. 2003;(36/44):36–37. Klochkov N.D., Onishchenko L.S., Gaikova O.N. Possibilities of using electron microscopy to study the tissue of the nervous system in sectional material. *Trudy Sankt-Peterburgskoi assotsiatsii patologoanatomov*. 2003;(36/44):36–37. (In Russ.)
 19. Бисага Г.Н., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С., Чикуров А.А., Поздняков А.В. *Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу*. СПб.; 2015. 104 с. Bisaga G.N., Gaikova O.N., Onishchenko L.S., Chikurov A.A., Pozdniakov A.V. *Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis*. St Petersburg; 2015. 104 p. (In Russ.)
 20. Stonesifer C., Corey S., Ghanekar S., Diamandis Z., Acosta S.A., Borlongan C.V. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2017;158:94–131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.004>.
 21. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
 22. Jukema J.W., Zijlstra L.E., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Drexel H. et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140(25):2054–2062. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826>.
 23. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L., Sever P.S., Keech A.C., Bohula E.A. et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51(5):1546–1554. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759>.

Информация об авторах:

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейро-реабилитации, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@icloud.com

Онищенко Людмила Семеновна, к.б.н., старший научный сотрудник научного центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3562-1029>; ludonis1947@yandex.ru

Гневывшев Евгений Николаевич, к.м.н., начальник неврологического отделения, 3-й Военный госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии, Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Гайкова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1; ludonis1947@yandex.ru

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., заведующий неврологическим отделением, медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10а, стр. 1; исполняющий обязанности заведующего кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии, Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

Смирнов Александр Александрович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фундаментальных медицинских дисциплин государственного образовательного учреждения высшего образования, Московский государственный областной университет, 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10а, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; savmeda@yandex.ru

Information about the authors:

Stanislav N. Yanishevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; Head of the Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, Almazov National Medical Research Center; 12, Mayakovsky St., St Petersburg, 191014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@icloud.com

Ludmila S. Onishchenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Scientific Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3562-1029>; ludonis1947@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, 3rd Military Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia; Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology, University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Olga N. Gaikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency; 1, Bekhterev St., St Petersburg, 1192019, Russia; ludonis1947@yandex.ru

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; Acting Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology, University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10a, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

Alexander A. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10a, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2661-3759>; savmeda@yandex.ru