

ОБЗОРЫ

УДК 616.831.31-005.4.- 092.913:618.33

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.3

НЕЙРОГЛИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОГЛИИ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малыхина А.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Анализ и систематизация данных литературы о морфофункциональных особенностях нейроглии, иммуногистохимических маркерах глиоцитов и ее роли в патогенезе ишемического повреждения головного мозга.

Методика. Основой исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. При повреждениях головного мозга глиоциты, как и нейроны, подвергаются ряду изменений, однако являются более резистентными, что обусловлено устойчивостью процессов синтеза и транспорта РНК, происходящих в их ядре и цитоплазме. Иммуногистохимическими маркерами клеток глии являются: глиальный фибриллярный кислый белок, глутаминсинтетаза, дейодиназа 2-го типа (DIO-2), альдегиддегидрогеназа (астроциты), протеолипидный белок, основной белок миелина, основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином, миелин-ассоциированный гликопротеин, миелиновый гликопротеин олигодендроцитов (олигодендроциты), Белок Iba-1, Белок CD68, Белок CD11b (микроглиоциты). Маркеры используют для обнаружения клеток глии, что способствует углублению сведений об участии глиоцитов в патогенезе повреждений головного мозга.

Заключение. Нейроглия посредством синтеза нейротрофических факторов осуществляет нейропротекторный эффект и обеспечивает процесс реорганизации межнейронных связей при церебральной ишемии через контроль нейрональной активности на уровне генов. Нейроглия способствует выживанию нейронов при повреждениях и сохранении их жизнедеятельности.

Ключевые слова: нейроглия, ишемия головного мозга, иммуногистохимические маркеры

NEUROGLIA AND ITS ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE. IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF NEUROGLIA

Bon E.I., Maksimovich N.E., Malykhina A.V.

Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. Analysis and systematization of literature data on morphofunctional features of neuroglia, immunohistochemical markers of gliocytes and its role in the pathogenesis of ischemic brain damage.

Methods. The study was based on a literature review on this topic.

Results. Glia cells have a number of important functions. With brain damage, gliocytes, like neurons, undergo a number of changes, but they are more resistant, which is due to the stability of the processes of RNA synthesis and transport occurring in their nucleus and cytoplasm. Immunohistochemical markers of glial cells are glial fibrillar acidic protein, glutamine synthetase, type 2 deiodinase (DIO-2), aldehyde dehydrogenase (astrocytes), proteolipid protein, myelin basic protein, oligodendrocyte basic protein associated with myelin-associated mylicopetin, myelin-associated gelin oligodendrocyte glycoprotein (oligodendrocytes), Iba-1 protein, CD68 protein, CD11b protein (microgliocytes). Markers are used to detect glial cells, which contributes to the deepening of knowledge about the participation of gliocytes in the pathogenesis of brain damage.

Conclusion. Neuroglia, through the synthesis of neurotrophic factors, has a neuroprotective effect and ensures the process of reorganization of interneuronal connections in cerebral ischemia through the control of neuronal activity at the gene level. Neuroglia contributes to the survival of neurons in case of damage and the preservation of their vital activity.

Keywords: neuroglia, cerebral ischemia, immunohistochemical markers

Введение

Клетки глии делятся на 2 группы: макроглия и микроглия. Существует 3 типа макроглии: эпендимоциты, астроциты и олигодендроциты [15]. Эпендимоциты выстилают каналы и желудочки спинного и головного мозга, по которым циркулирует спинномозговая жидкость (ликвор). Они напоминают однослойный призматический эпителий. На апикальных концах эпендимоцитов расположены реснички, способствующие движению спинномозговой жидкости. Через апикальные концы эпендимоциты выделяют биологически активные вещества, которые с ликвором разносятся по всему мозгу. От их базального полюса отходят отростки, которые идут к капиллярам срединного возвышения гипоталамуса и передают нейронам информацию о составе ликвора. Отростки других эпендимоцитов проходят через весь мозг, образуя на его поверхности глиальную мембрану. В желудочках мозга находятся сосудистые сплетения. Они покрыты специализированными эпендимоцитами, участвующими в образовании ликвора [11, 15].

Астроциты – нейроглиальные клетки, обеспечивающие оптимальные условия функционирования нервных клеток и их отростков. С ними нейроны взаимодействуют наиболее тесно. Различают протоплазматические и волокнистые астроциты. Протоплазматические астроциты имеют короткие толстые отростки, располагаются в сером веществе мозга и выполняют разграничительную и трофическую функции [8, 9, 14]. Волокнистые астроциты имеют многочисленные тонкие длинные отростки, которые, оплетая кровеносные сосуды мозга, образуют периваскулярные глиальные пограничные мембраны. Их отростки окружают синапсы. Таким образом астроциты изолируют нейроны и кровеносные сосуды, участвуют в образовании гематоэнцефалического барьера, обеспечивая обмен веществ между кровью и нейронами. Кроме того, астроциты экспрессируют ряд специфических белков, активно участвующих в регуляции трофики головного мозга. Волокнистые астроциты также участвуют в образовании оболочки мозга и выполняют опорную функцию, образуя глиальный каркас мозга [8, 9, 10, 27].

Олигодендроциты имеют небольшое количество отростков. Они окружают нейроны, выполняя трофическую и разграничительную функции [15].

Вокруг тел нейронов располагаются мантийные глиоциты. В периферической нервной системе находятся леммоциты (шванновские клетки), образующие оболочки вокруг отростков нейронов [5-7, 11].

Микроглия (глиальные макрофаги) образуются из костномозговых предшественников моноцитов. Неактивные микроглиоциты имеют короткие, ветвящиеся отростки. Под действием микроорганизмов и продуктов распада нервной ткани они активируются, теряют отростки, округляются и превращаются в «зернистые шары» (реактивная микроглия). При этом они как макрофаги уничтожают разрушенные нервные и глиальные клетки [11, 15, 18, 23].

Функции нейроглии

Клетки глии участвуют в поддержании внеклеточного ионного гомеостаза, регуляции энергетического обмена нейронов, процессов перекисного окисления липидов, обмена нейротрансмиттеров, дезинтоксикации аммиака, дифференцировке нейронов и стимуляции аксонального роста, в иммунном ответе головного мозга, формировании гематоэнцефалического барьера и миелиновой оболочки, фагоцитозе, а при повреждении – в образовании глиального рубца [11, 12, 15, 23].

Свойства рецепторов и ионных каналов глиальных мембран изменяются под влиянием нервной активности, что обусловлено наличием у глии электрофизиологической активности. Показано, что глиальные клетки имеют потенциалзависимые и потенциалнезависимые ионные каналы, которые модулируются активностью окружающих нейронов. Глиальные рецепторы ГАМК, возбуждающих аминокислот (аспаратат, глутамат) сходны с аналогичными рецепторами нейронов. Также на поверхности астроцитов обнаружены рецепторы к пептидам, гормонам, различным лекарственным веществам. Как и в нейронах, опосредующими эффекторными системами

передачи сигнала с поверхности глиальных клеток в глубь являются аденилат- и гуанилатциклазные, Ca^{2+} - и фосфолипаза С-зависимые системы [14, 15].

Особое значение в нейроглиальных взаимоотношениях отводится возбуждающим и тормозным аминокислотным медиаторам – глутамату и ГАМК. Это связано с тем, что посредством обменного цикла этих нейромедиаторов нейроны и глиальные клетки объединяются в единый метаболический комплекс [17].

Весь нейротрансмиттерный глутамат, а затем и ГАМК для нейронов синтезируется из глутамин астроцитов под действием нейрональной глутаминазы. Обмен нейротрансмиттерных аминокислот в системе «нейрон-астроцит» тесно связан с дезинтоксикацией аммиака. Нарушение утилизации аммиака в малом глутаматом пуле астроцитов (блок глутаминсинтетазы) приводит к избытку аммиака и, как следствие, к энергетическому и нейротрансмиттерному блоку, нарушениям проведения электрического импульса, деструкции белков, нарушению осморегуляции и проницаемости мембран [18, 25].

Наличие разнообразных рецепторов в глиальной мембране приводит к тому, что мишенью для различных нейротрансмиттерных систем мозга являются не только нейроны, но и глиальные клетки, посредством чего регулируются метаболические и трофические функции нейроглии. Следовательно, имеются основания предполагать участие глиальных клеток в обработке информации и передаче сигналов в нервной системе. Нейроглиальные клетки мозга участвуют в синтезе, транспорте и инактивации такого важного биологически активного соединения как монооксид азота (NO). В нейроглиальных клетках образуется именно та часть NO, которая наряду с NO сосудистых клеток, оказывает благоприятный сосудорасширяющий и нейропротекторный эффект [11, 23].

Отличительным свойством глиальных клеток является пассивное распространение изменений потенциала от одной клетки к другой на довольно большое расстояние. Это связано с тем, что глиальные клетки взаимосвязаны в единый ретикулум высокопроницаемыми для ионов и низкомолекулярных соединений (1200 кД) щелевыми контактами [15, 26].

Щелевые контакты (нексусы) объединяют астроциты и олигодендроциты в «клеточные сети». Они организованы симметрично и способны проводить возбуждение посредством межклеточных пор, образованных трансмембранным белком коннексином. Диаметр пор позволяет клеткам легко обмениваться не только неорганическими ионами (что определяет электрогенез этих контактов), но и достаточно крупными молекулами, в том числе белками и даже низкомолекулярными РНК [11, 13, 15, 19].

Регулирующие функции глиальных клеток реализуются через глиальную сеть и микроциркуляторное русло [11, 15, 27]. Характер и направленность изменений в нейронах и глиоцитах при различных патологических воздействиях имеют однотипные проявления. Однако их выраженность существенно выше в нейронах. Как в нейронах, более высокой реактивностью и меньшей степенью восстановления характеризуются структуры белоксинтезирующего аппарата. В глиоцитах, как в нейронах, митохондрии и внутренний сетчатый аппарат обладают большей устойчивостью, в сравнении с гранулярной эндоплазматической сетью, но реакция лизосом выражена слабее [14, 16, 18, 20-22, 24].

Роль глии в ишемических нарушениях головного мозга

При ишемии головного мозга происходят нарушения ионного гомеостаза как нейронов, так и глиальных клеток, которые проявляются на морфологическом уровне отеком перикарионов нейронов и астроцитов [2].

В основе развития отека нейронов и глиальных клеток мозга лежит перераспределение ионов Na^+ , K^+ и Cl^- . Однако в глиоцитах содержится значительно больше активных ионных насосов, чем в нейронах, и преобладают потенциалнезависимые системы регуляции распределения ионов Na^+ и K^+ . Поэтому глиоциты более активно участвуют в перераспределении этих ионов, что определяет специфику отечных явлений глии при ишемии [27]. Максимальное набухание астроцитов выявлено вокруг гиперхромных сморщенных нейронов при 6 часовой ишемии. Отечные явления в данных клетках более выражены, чем в олигодендроцитах. При этом в ядрах астроцитов появляются очаги конденсированного хроматина. В цитоплазме увеличивается количество лизосом, в отростках происходит накопление гранул гликогена [14]. В постаноксическом периоде большинство астроцитов переходят из протоплазматических в волокнистые [2].

Уровень активности микроглии при ишемии головного мозга определяется объемом поврежденных участков мозга [23]. При значительных повреждениях микроглиоциты пролиферируют, их популяция дополняется фагоцитами из крови. При взаимодействии микроглии

с разрушающимися нейронами, продуктами их распада, патологическими включениями мозга посредством рецепторов RAGE (Receptor for Advanced Glycation Products) и SR (Scavenger Receptor) стимулируется процесс адгезии микроглиоцитов. Микроглиоциты активируются, начинают вырабатывать низкомолекулярные пептиды (антигены, цитотоксины, иммуномодуляторы, цитокины и монооксид азота) [2, 3]. Микроглиальные цитокины (TNF- β , TGF β , bFGF) активируют астроциты и Т-лимфоциты, принимая тем самым активное участие в иммунном ответе [2, 3, 4, 14].

Ультраструктурные изменения клеток микроглии включают: расширение канальцев эндоплазматической сети и набухание митохондрий, увеличение количества первичных и вторичных лизосом, появление большого количества аутофагосом и миелоноподобных тел, в ядрах увеличивается доля конденсированного хроматина, что является признаком как активного функционирования микроглиоцитов, так и истощения функциональных возможностей [20, 25, 27].

В целом же, клетки глии более резистентны, в сравнении с нейронами, к ишемическому повреждению, что обусловлено устойчивостью процессов синтеза и транспорта РНК в их ядре и цитоплазме. Отмечено, что в цитоплазме астроцитов при ишемии активируются процессы синтеза белка. Также глиа различных отделов головного мозга имеет неодинаковую чувствительность к недостатку кислорода. Более ранние деструктивные изменения наблюдаются в глиоцитах неокортекса и таламуса [27].

Роль глиальных клеток мозга в патогенезе ишемии головного мозга не ограничивается их участием только в деструктивных процессах [14, 15].

Нейроглиа способна секретировать ряд нейротрофических, нейростимулирующих и глиомодулирующих факторов белковой природы, играющих важную роль в дифференцировке и поддержании метаболизма нейронов, росте нейропиля, оптимизации компенсаторно-восстановительных и приспособительных процессов при повреждении головного мозга. Эти процессы регулируются трофическими факторами посредством активации ряда нейрональных генов (например, c-fos-протоонкоген). Нейроглиа посредством синтеза нейротрофических факторов осуществляет нейропротекторный эффект и обеспечивает процесс реорганизации межнейронных связей при церебральной ишемии через контроль нейрональной активности на уровне генов [11, 12, 14, 17-21].

При напряжении адаптационных механизмов астроцитах происходит увеличение синтеза белка вследствие активации протеинкиназ. Кроме того, астроциты поглощают возбуждающие (глутамат, аспартат) и тормозные аминокислотные нейромедиаторы (ГАМК, таурин) и снабжают нейроны предшественниками для биосинтеза глутамата и ГАМК, глутамином и цитратом. Этот процесс контролируется системой адренорецепторов и системами поддержания концентрации Na⁺ и K⁺. Кроме того, астроциты играют важную роль в ремоделировании синаптических контактов при церебральной ишемии [2, 4, 25, 27].

При локальных некротических повреждениях мозга через 1 сутки ишемии отмечается активация микроглиальных макрофагов без увеличения их количества. Между 4-м и 15-м днями ишемии наблюдается увеличение количества макрофагов вследствие поступления моноцитов с кровью и митотического деления. Через 1 месяц начинается прогрессирующее уменьшение реакции микроглиальных макрофагов. Вплоть до 1 года после ишемического повреждения наблюдаются повышенная активность микроглиальных макрофагов и очаги глиальных клеток вокруг вторично поврежденных нейронов [2, 22, 26].

Иммуногистохимические маркеры клеток глии

Иммуногистохимические методы являются одними из самых высокоинформативных при установлении морфофункциональных характеристик нервной системы. Их используют для обнаружения клеток глии, что позволяет оценить степень их дифференцировки и функциональной активности, что способствует углублению сведений об участии глиоцитов в патогенезе повреждений головного мозга [1].

Иммуногистохимические маркеры астроцитов

Наиболее информативными маркерами астроцитов являются ферменты, цитоплазматические и транспортные белки. Они локализируются преимущественно в перинуклеарной цитоплазме и отростках [8-10].

Глиальный фибриллярный кислый белок – относится к промежуточным филаментам. Уровень его экспрессии коррелирует с морфологической дифференцировкой астроцитов. Белок

обнаруживается при патологических состояниях ЦНС, сопровождающихся пролиферацией и активацией астроцитов [8].

Глутаминсинтетаза – фермент высокоспецифичен для астроцитов. Астроциты захватывают 80% глутамата, высвобождаемого в процессе синаптической передачи, под воздействием глутаминсинтетазы глутамат превращают в глутамин и вновь выделяют в межклеточное пространство, где он используется глутаматергическими нейронами для синтеза глутамата [9].

Дейодиназа 2-го типа (DIO-2) – фермент, катализирующий превращение тироксина в трийодтиронин, а также обеспечивающий преобразование трийодтиронина в диiodтиронин в ЦНС. К синтезу DIO-2 способны только клетки протоплазматической астроглии [14].

Альдегиддегидрогеназа – иммунореактивность данного фермента определяется в перикарионах и отростках астроглии [8-10, 16, 27].

При ишемии головного мозга значительно увеличивается экспрессия всех вышеперечисленных белков [1, 10, 14].

Иммуногистохимические маркеры олигодендроцитов

Чаще всего в качестве маркеров олигодендроцитов используют компоненты миелина: протеолипидный белок, основной белок миелина, миелин-ассоциированный гликопротеин, 2,3-циклический нуклеотид-3-фосфодиэстераза, основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином, миелиновый гликопротеин олигодендроцитов [1, 5, 6, 7].

Протеолипидный белок – является интегральным белком плазматической мембраны, его экспрессия определяется в перикарионах олигодендроцитов, их отростках и миелиновых оболочках [5]. Основной белок миелина – участвует в формировании многослойных мембранных структур, их стабилизации и межклеточной сигнализации. Он локализуется в мембране олигодендроцитов, их отростках и миелине [7]. Основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином – способствует уплотнению и стабилизации миелина. Определяется в миелиновых оболочках [1]. Миелин-ассоциированный гликопротеин – является интегральным белком плазматической мембраны олигодендроцитов, участвует в процессах миелинизации и межклеточной сигнализации. Присутствует в периаксональной мембране [6]. Миелиновый гликопротеин олигодендроцитов – стабилизатор миелина. Антитела к нему позволяют маркировать олигодендроциты и миелиновые оболочки [1, 5, 6].

Иммуногистохимические маркеры микроглиоцитов. Белок Iba-1 – кальций-связывающий белок, участвующий в реорганизации цитоскелета и цитоплазматической мембраны, необходимых для фагоцитоза. Определяется в цитоплазме и отростках микроглии [23]. Белок CD68 – трансмембранный белок, участвующий в активации микроглии и модуляции иммунных реакций [18]. Белок CD11b – альфа-субъединица интегрина рецептора комплемента третьего типа (CR3). Он используется для маркирования активированной микроглии [1].

Для маркирования микроглии также используются белки гистосовместимости II класса, уровень их экспрессии значительно увеличивается при ишемических повреждениях головного мозга [1, 12].

Заключение

Таким образом, клетки нейроглии играют важную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности нейронов и обеспечения функционирования головного мозга в целом. При ишемии головного мозга глиоциты, как и нейроны, подвергаются ряду структурных изменений, включающих расширение канальцев эндоплазматической сети, набухание митохондрий, увеличение количества лизосом, что является признаком как активного функционирования микроглиоцитов, так и истощения функциональных возможностей, однако обладают большей резистентностью к условиям гипоксии. Нейроглия активно участвует в реализации адаптационных механизмов, что выражается в гиперплазии клеток и повышении их функциональной активности, что способствует выживанию и поддержанию жизнедеятельности сохранившихся нейронов. Использование ряда иммуногистохимических маркеров (глиальный фибриллярный кислый белок, глутаминсинтетаза, протеолипидный белок, основной белок миелина, миелин-ассоциированный гликопротеин, 2,3-циклический нуклеотид-3-фосфодиэстераза, основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином, миелиновый гликопротеин олигодендроцитов, белок Iba-1, белок CD68 и другие) позволяет как локализовать глиоциты, так и оценить степень их дифференцировки и функциональной активности.

Литература (references)

1. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В. Иммуногистохимическое исследование головного мозга. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 143 с. [Korzhevsky D.E., Guillerovich E.G., Kirik O.V. *Immunogistohimicheskoe issledovanie golovnogo mozga*. Immunohistochemical study of the brain. St. Petersburg: SpetsLit, 2016. – 143 p. (In Russian)]
2. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaja jencefalopatija*. Postanoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
3. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Jarygin N.E., Jarygin N.N. *Patologicheskie i prisposobitel'nye izmenenija nejrona*. Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moscow «Medicine», 1973. – 190 p. (in Russian)]
4. Anuncibay-Soto B., Pírez-Rodríguez D., Santos-Galdiano M. et al. Post-ischemic salubral treatment results in a neuroprotective role in global cerebral ischemia // *Journal Neurochemistry*. – 2016. – N2. – P. 295-306.
5. Baumann N., Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system // *Physiological Reviews*. – 2001. – N81. – P. 871-927.
6. Boyle L., Traherne J.A., Plotnek G. Splice variation in the cytoplasmic domains of myelin oligodendrocyte glycoprotein affects its cellular localisation and transport // *Journal Neurochemistry*. – 2007. – N6. – P. 1853-1862.
7. Bradl M., Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology // *Acta Neuropathologica*. – 2010. – N119. – P. 37-53.
8. Cho W., Messing A. Properties of astrocytes cultured from GFAP over-expressing and -GFAP mutant mice // *Experimental Cell Research*. – 2009. – N7. – P. 1260-1272.
9. Colombo J., Reisin H. Interlaminar astroglia of the cerebral cortex: a marker of the primate brain // *Brain Research*. – 2004. – N1006. – P. 126-131.
10. Davidoff M.S., Middendorff R., Koftincii E. Leydig cells of the human testis possess astrocyte and oligodendrocyte marker molecules // *Acta Histochemica*. – 2002. – N104. – P. 39-49.
11. Delaunay K., Khamsy L., Kowalczyk L. et al. Glial cells of the human fovea // *Molecules*. – 2020. – N26. – P. 235-245.
12. Graeber M., Streit W.J. Microglia: biology and pathology // *Acta Neuropathologica*. – 2010. – N119. – P. 89-105.
13. Greter M., Merad M. Regulation of microglia development and homeostasis. // *Glia*. – 2013. – N61. – P. 121-127.
14. Han B., Zhang Y., Zhang Y. et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke // *Autophagy*. – 2018. – N7. – P.1164-1184.
15. Jessen K.R. Glial cells // *Biochemical Cell Biology*. – 2004. – N36(10). – P. 1861-1867.
16. Jin W.N., Shi S.X., Li Z. et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2017. – N6. – P. 2224-2236.
17. Koizumi S., Hirayama Y., Morizawa Y.M. New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia // *Neurochemistry International*. – 2018. – N119. – P. 107-114.
18. Ma Y., Wang J., Wang Y., Yang G.Y. The biphasic function of microglia in ischemic stroke // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – N157. – P. 247-272.
19. Mifsud G., Zammit C., Muscat R. et al. Oligodendrocyte pathophysiology and treatment strategies in cerebral ischemia // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2014. – N7. – P. 603-612.
20. Qin C., Zhou L.Q., Ma X.T. et al. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke // *Neuroscience Bulletin*. – 2019. – N5. – P. 921-933.
21. Rajan W.D., Wojtas B., Gielniewski B. et al. Dissecting functional phenotypes of microglia and macrophages in the rat brain after transient cerebral ischemia // *Glia*. – 2019. – N2. – P. 232-245.
22. Strecker J.K., Schmidt A., Minnerup J. Neutrophil granulocytes in cerebral ischemia - Evolution from killers to key players // *Neurochemistry International*. – 2017. – N107. – P. 117-126.
23. Surinkaew P., Sawaddiruk P., Apaijai N. et al. Role of microglia under cardiac and cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury // *Metabolic Brain Disease*. – 2018. – N4. – P. 1019-1030.
24. Wang X., Chen S., Ni J. et al. miRNA-3473b contributes to neuroinflammation following cerebral ischemia // *Cell Death & Disease*. – 2018. – N1. – P. 11.
25. Ye J., Sun Z., Hu W. Roles of astrocytes in cerebral infarction and related therapeutic strategies // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2018. – N5. – P. 493-498.
26. Zarruk J.G., Greenhalgh A.D., David S. Microglia and macrophages differ in their inflammatory profile after permanent brain ischemia // *Experimental Neurology*. – 2018. – N301. – P. 120-132.

27. Zhong K., Wang R.X., Qian X.D. et al. Neuroprotective effects of saffron on the late cerebral ischemia injury through inhibiting astrogliosis and glial scar formation in rats // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – V.126. – P. 11-21.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Максимович Наталия Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

Малыхина Алина Витальевна – студентка лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Республика Беларусь. E-mail: alinamalyhina2002@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.