

© Коллектив авторов, 2024
УДК 616-091.0
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19053>
ISSN – 2073-8137

Морфологические изменения первичной соматосенсорной коры головного мозга крыс при экспериментальном сахарном диабете I типа и фармакологическая коррекция с учетом экспрессии мозгового нейротрофического фактора

А. В. Смирнов^{1, 2}, И. Н. Тюренков¹, А. И. Бисинбекова^{1, 2},
Д. А. Бакулин¹, Ю. И. Великородная¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Волгоградский медицинский научный центр, Российская Федерация

Morphological changes in the primary somatosensory cortex of the rat brain in experimental type 1 diabetes mellitus and pharmacological correction taking into account the expression of BDNF

Smirnov A. V.^{1, 2}, Tyurenkov I. N.^{1, 2}, Bisinbekova A. I.^{1, 2}, Bakulin D. A.², Velikorodnaya Yu. I.²

¹ Volgograd State Medical University, Russian Federation

² Volgograd Medical Research Center, Russian Federation

Изучались морфофункциональные изменения и особенности экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в первичной соматосенсорной коре головного мозга (ГМ) при экспериментальном сахарном диабете 1 типа (СД 1) и возможности фармакологической коррекции.

Работа выполнена на 18-месячных лабораторных крысах (n=50) с длительным (6-месячным) СД 1. Анализ первичной соматосенсорной коры ГМ показал взаимосвязь между экспрессией BDNF и степенью нейродегенеративных изменений, характерных для диабетической энцефалопатии. Выявлено снижение экспрессии BDNF преимущественно в поврежденных нейронах. При этом 4-недельное лечение производными ГАМК способствовало повышению экспрессии BDNF в наружном пирамидном и внутреннем пирамидном слоях первичной соматосенсорной коры ГМ.

Ключевые слова: головной мозг, сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, нейродегенерация, BDNF, ГАМК

This study looked at changes in the morphofunctional alterations and the characteristics of BDNF expression in the primary somatosensory cortex under conditions of experimental Type 1 diabetes (T1D) and pharmacological intervention. The research was conducted on 18-month-old laboratory rats (N=50) with prolonged (6-month) T1D. When studying the primary somatosensory cortex of the brain of mature rats, a relationship was found between the expression of cerebral neurotrophic factor (BDNF) and the degree of neurodegenerative changes in diabetic encephalopathy. The study revealed a decrease in BDNF expression mainly in damaged neurons. Moreover, 4-week treatment with GABA derivatives contributed to an increase in BDNF expression in the external pyramidal and internal pyramidal layers of the primary somatosensory cortex of the brain.

Keywords: brain, diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, neurodegeneration, BDNF, GABA

Для цитирования: Смирнов А. В., Тюренков И. Н., Бисинбекова А. И., Бакулин Д. А., Великородная Ю. И. Морфологические изменения первичной соматосенсорной коры головного мозга крыс при экспериментальном сахарном диабете 1 типа и фармакологическая коррекция с учетом экспрессии мозгового нейротрофического фактора. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(3):238-242. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19053>

For citation: Smirnov A. V., Tyurenkov I. N., Bisinbekova A. I., Bakulin D. A., Velikorodnaya Yu. I. Morphological changes in the primary somatosensory cortex of the rat brain in experimental type 1 diabetes mellitus and pharmacological correction taking into account the expression of BDNF. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(3):238-242. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19053> (In Russ.)

ГАМК – гамма-аминокислотная кислота
ГМ – головной мозг
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид – 1
ДЭ – диабетическая энцефалопатия
ИРМ – иммунореактивный материал

СД – сахарный диабет
ЦНС – центральная нервная система
BDNF – мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

Сахарный диабет (СД) 1 типа – хроническое заболевание, характеризующееся деструкцией β -эндокриноподжелудочной железы, что приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. Длительное течение СД, неконтролируемая гипергликемия, эпизоды гипогликемии приводят к снижению когнитивных функций человека за счет нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) [2, 3]. Когнитивная дисфункция на фоне СД является проявлением диабетической энцефалопатии (ДЭ), патогенез которой сложен и не до конца изучен. Известно, что гипергликемия индуцирует развитие многих патологических процессов в головном мозге (ГМ), а именно: окислительный стресс и нейровоспаление, нарушение нейрогенеза, дифференцировки нейронов и их апоптоз [4].

Одной из чувствительных к гипергликемии областей ГМ считается первичная соматосенсорная кора, являющаяся частью сенсомоторной системы, ее повреждение влечет за собой нарушения сенсомоторной функции [5].

С учетом прогрессирующего характера поражения ЦНС при СД остается важной ранняя диагностика когнитивных нарушений. Одним из маркеров когнитивных нарушений является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) – это белок из семейства нейротрофинов, который выявляется в нейрональных и глиальных клетках. Известно, что BDNF посредством взаимодействия с рецептором нейротрофинов p75 стимулирует апоптоз нейронов [6]. Данные литературы относительно роли BDNF в ЦНС при СД противоречивы. По одним данным, уровень BDNF в крови больных СД увеличивался, хотя корреляции между уровнем BDNF и когнитивными функциями обнаружено не было [7]. Согласно другим данным, BDNF обладает нейропротекторными свойствами, а при нейродегенерации его экспрессия уменьшается в гиппокампе и префронтальной коре ГМ [8]. Известно, что BDNF связывается с тропомозинкиназным рецептором B (TrkB), что способствует нейропротекции и улучшению синаптической пластичности [9]. Следовательно, представляет интерес не только определение направленности изменений и роли BDNF при СД, но и способы фармакологической коррекции уровня его экспрессии в коре головного мозга, включающие использование противодиабетических свойств, а также ГАМК и ее производных [3, 10, 11], что с учетом широкой распространенности соответствующих рецепторов в организме допускает возможность их участия в развитии диабетических осложнений, в том числе расстройств когнитивного спектра [12].

Цель исследования: охарактеризовать морфофункциональные изменения и особенности экспрессии BDNF в первичной соматосенсорной коре ГМ при экспериментальном СД 1 типа и возможности их фармакологической коррекции.

Материал и методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах ($n=50$) (питомник «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область), в возрасте 12 месяцев на начало эксперимента.

Для индукции нейродегенеративных процессов использовали длительный (6-месячный) СД 1 типа, который моделировали введением стрептозотоцина (60 мг/кг) (Sisco Research Laboratories, Индия) 12-месячным животным. Через 6 месяцев измеряли уровень гликемии (глюкометр Contour TS, Германия) и формировали группы животных с уровнем глюкозы после 4-часовой пищевой депривации равным или превышающим 11,1 ммоль/л.

После формирования 5 групп (10 особей в каждой) проводили 30-дневное лечение производными ГАМК (*per os*), которые по результатам предыдущих экспериментов проявляли противодиабетическую активность – повышали уровень ГПП-1 (неопубликованные данные):

1 группа. «СД + Аминалон» – Аминалон, 1000 мг/кг;

2 группа. «СД + МФБА» – композиция МФБА (DL-4-амино-3-фенилбутаноат метила гидрохлорид + L-аргинин, 1:1), 20 мг/кг;

3 группа. «СД + ФПС» – композиция ФПС (2-(2-Оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид + янтарная кислота 2:1), 50 мг/кг;

4 группа. «СД + физ. р-р» – группа негативного контроля (патология без лечения);

5 группа. «Интакт» – группа позитивного контроля (без патологии).

Животным контрольных групп вводили *per os* физиологический раствор (5 мл/кг).

После курсового лечения у наркотизированных хлоралгидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга, которые фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4) в течение 24 часов с последующей дегидратацией и заливкой в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 4–5 мкм изготавливались на ротационном микротоме и окрашивались тионином по методу Ниссля.

Гистологический анализ проводился с использованием микроскопа ZEISS AXIO Lab.A1 с документированием цифровой камерой AxioCam 305 color на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Иммуногистохимическое определение экспрессии BDNF производили с применением первичных антител к белку BDNF (разведение 1:50) в соответствии с инструкциями производителя (Affinity Biosciences, Китай), используя визуализирующую систему LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Количественно оценивали относительную площадь иммунопозитивного материала в наружном зернистом, наружном пирамидном и внутреннем пирамидном слоях первичной соматосенсорной коры.

Статистический анализ результатов осуществляли в ПО Prism 6 (GraphPad, США) с применением следующих критериев: Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk normality test) и Крассела – Уоллиса с пост-тестом Данна (Kruskal – Wallis test, *post hoc* Dunn's test). Различия признавались значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля.

Результаты и обсуждение. У интактных животных обнаружены отдельные нейроны с гиперхроматозом цитоплазмы в большинстве слоев первичной соматосенсорной коры, часть нейронов была сморщенной. Гиперхромные нейроны наружного зернистого и наружного пирамидного слоев были сгруппированы у некоторых крыс.

При микроскопическом исследовании первичной соматосенсорной коры крыс с СД 1 типа без лечения были обнаружены нейродегенеративные изменения в наружном зернистом, наружном пирамидном и внутреннем пирамидном слоях. Наиболее выраженные нейродегенеративные изменения отмечены в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях в бочковой области первичной соматосенсорной коры. Преобладали нейроны с гиперхромией и сморщиванием перикарионов, при этом субстанции Ниссля формировали скопления и локализовались перинуклеарно или

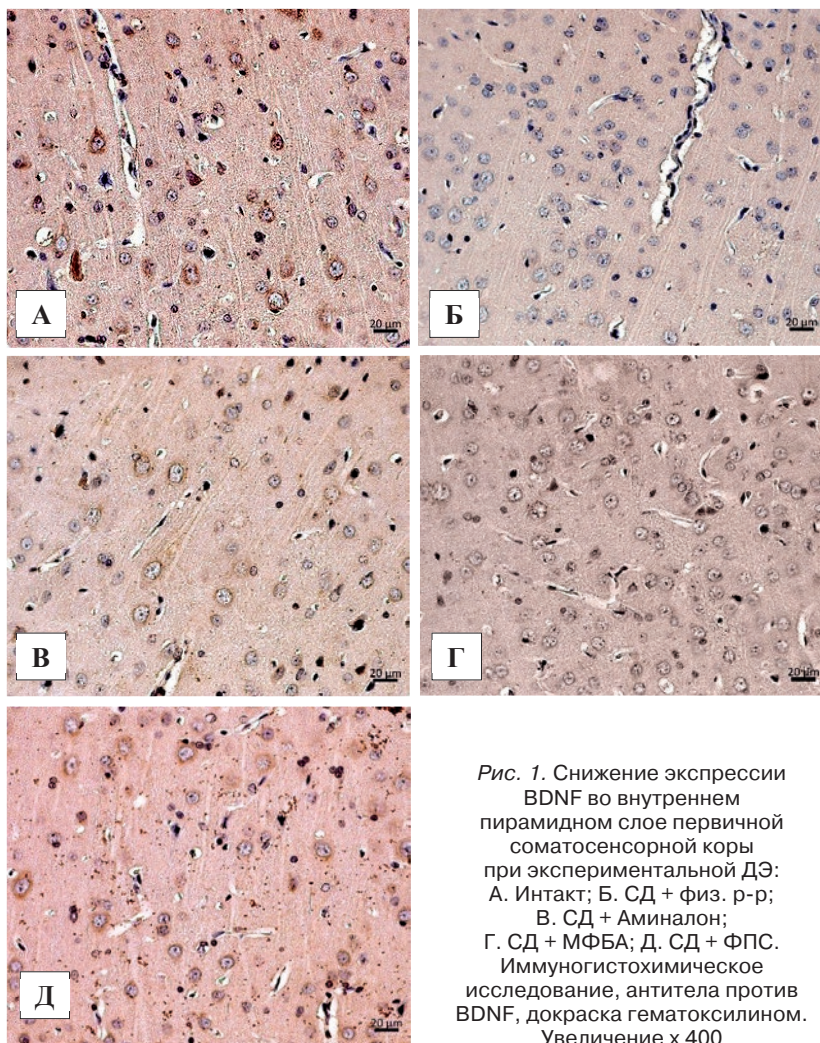


Рис. 1. Снижение экспрессии BDNF во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры при экспериментальной ДЭ: А. Интакт; Б. СД + физ. р-р; В. СД + Аминалон; Г. СД + МФБА; Д. СД + ФПС. Иммуногистохимическое исследование, антитела против BDNF, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$

по периферии перикариона. Отмечалось уменьшение ядер нейронов. Встречались нейроны с выраженным гиперхроматозом и гомогенизацией цитоплазмы и ядра, гипохромные нейроны и клетки-тени. Местами обнаруживался сателлитоз (глиальные элементы расположены на теле нейрона) и локусы выпадения нейронов. В группах фармакокоррекции структурные нарушения носили аналогичный характер, при этом менее выраженные дистрофические изменения отмечены в группе фармакокоррекции композицией ФПС.

В группе интакта была отмечена преимущественно умеренная экспрессия BDNF в телах нейронов, в глии и эндотелии сосудов. Наиболее выраженная экспрессия нейротрофического фактора обнаружена во внутреннем пирамидном слое (рис. 1). У животных с СД иммуногистохимическое исследование продемонстрировало неоднородный характер: преобладали клетки со слабой экспрессией BDNF, однако встречались интенсивно окрашенные нейроны. В группах фармакокоррекции более выраженная экспрессия BDNF отмечалась во внутреннем пирамидном слое.

У крыс группы интакта в наружном зернистом слое относительная площадь иммунореактивного материала (ИРМ) составила 8,08 (5,2–11,79) %, у крыс с СД – 1,6 (0,86–3,9) %, что соответствовало ее снижению на 6,48 % в группе СД ($p < 0,05$) (рис. 2).

В наружном пирамидном слое в группе интакта относительная площадь ИРМ составила 7,33 (4,13–9,47) %, в группе СД – 0,18 (0,01–0,54) % (рис. 3). Отмечается достоверное уменьшение ИРМ в группе СД на 7,15 %

($p < 0,001$) в сравнении с группой интакта. Относительно группы негативного контроля в опытных группах отмечалось значимое повышение ИРМ: в группе, получавшей Аминалон, площадь BDNF-иммунореактивного материала была выше на 4,3 % ($p < 0,01$), МФБА – на 2,7 % ($p < 0,05$), ФПС – на 3,7 % ($p < 0,01$).

Во внутреннем пирамидном (ганглионарном) слое в группе интакта относительная площадь ИРМ была равна 21,6 (10,9–34,67) %, СД 6,29 (2,73–8,46) %, Аминалона 8,79 (5,81–15,52) %, МФБА 10,99 (5,54–15,05) %, ФПС 12,27 (7,99–17,51) % (рис. 4). Относительная площадь ИРМ в группе СД без лечения была ниже на 15,31 % ($p < 0,001$) в сравнении с группой интакта. При этом в сравнении с группой негативного контроля относительная площадь ИРМ в группе, получавшей Аминалон, была выше на 2,5 % ($p < 0,001$), МФБА – на 4,7 % ($p < 0,001$), ФПС – на 5,98 % ($p < 0,001$).

Результаты нашего исследования показали взаимосвязь между выраженностью дистрофических процессов в ЦНС и уровнем экспрессии нейротрофического фактора в первичной соматосенсорной коре головного мозга. Показано снижение экспрессии BDNF в перикарионах нейронов в группе СД в сравнении с группой интакта, что согласуется с данными литературы о снижении относительной площади ИРМ в соматосенсорной коре у диабетических крыс [8]. Следует отметить, что экспрессия BDNF снижалась в областях с наиболее выраженными дегенеративными изме-

нениями в нейронах, а именно в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях бочковой зоны, которые представлены преимущественно возбуждающими интернейронами, обеспечивающими анализ сенсорной информации, и, следовательно, морфофункциональные изменения нейронов в изучаемых областях могут способствовать развитию диабетической нейропатии.

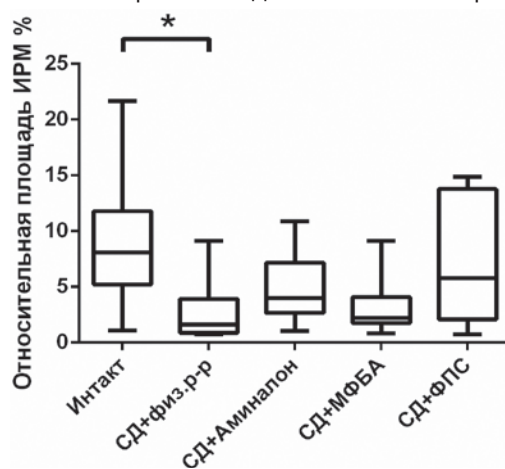


Рис. 2. Относительная площадь BDNF-иммунореактивного материала в наружном зернистом слое первичной соматосенсорной коры головного мозга. * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна)

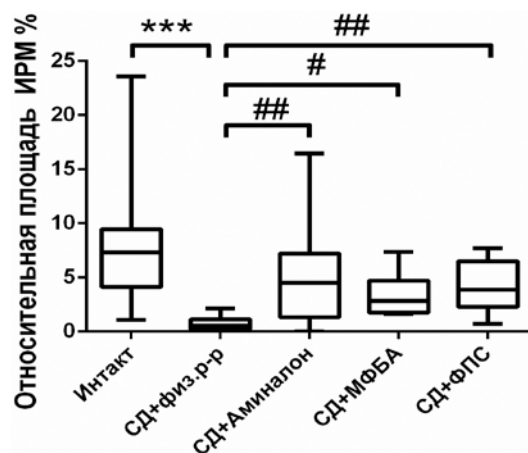


Рис. 3. Относительная площадь BDNF-иммунореактивного материала в наружном пирамидном слое первичной соматосенсорной коры головного мозга.

***, ## и # – различия между группами статистически значимы при $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно (критерий Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна)

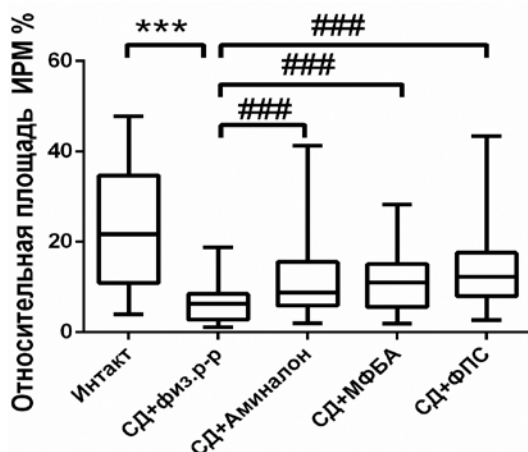


Рис. 4. Относительная площадь BDNF-иммунореактивного материала во внутреннем пирамидном слое первичной соматосенсорной коры головного мозга. *** и ### – различия между группами статистически значимы при $p < 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна)

В группах фармакокоррекции экспрессия нейротрофина в наружном пирамидном и внутреннем пирамидном слоях была более выраженной по сравнению с группой СД без лечения, что может являться основанием полагать, что исследуемые препараты обладают нейропротекторными свойствами. При этом наиболее выраженная экспрессия BDNF обнаруживалась при курсовом лечении композицией ФПС.

Интерпретируя результаты эксперимента, необходимо учитывать влияние комплекса факторов: старения (возраст крыс на конец исследования составлял 19 месяцев, что соответствует возрастной группе предстарческих животных) [7], сахарного диабета (длительная гипергликемия, нарушение различных видов метаболизма), лечения (ГАМК и ее производные: композиции МФБА и ФПС) на структуру головного мозга, адаптивные реакции. В группе интакта были обнаружены признаки дегенеративных изменений в нейронах, которые, по нашему мнению, связаны с возрастными влияниями, что подтверждается данными литературы [13].

Заключение. В условиях экспериментального СД 1 типа экспрессия BDNF снижается в нейронах наружного зернистого, наружного пирамидного и внутреннего пирамидного слоев в первичной соматосенсорной коре ГМ.

Снижение экспрессии BDNF в коре головного мозга может являться предиктором нарушений когнитивных функций на ранних стадиях СД.

Курсовое введение производных ГАМК способствует повышению экспрессии BDNF в наружном пирамидном и внутреннем пирамидном слоях первичной соматосенсорной коры головного мозга, что может представлять интерес в рамках выделения маркеров и ключевых механизмов нейропротекторного действия ГАМК-ергических средств при СД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Дизайн исследования одобрен Региональным независимым комитетом по этике Волгоградской области, протокол № 2022/116 от 04.03.2022 г.

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

Литература/References

- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation on 01.01.2021. *Saharnyy diabet. – Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Смирнов А. В., Бисинбекова А. И., Файбисович Т. И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского*

- государственного медицинского университета. 2022;19(3):3-8. [Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Faibisovich T. I. Morphofunctional changes of the brain in diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):3-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-3-8>
- Xue M., Xu W., Ou Y. N., Cao X. P., Tan M. S. [et al.]. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res. Rev.* 2019;55:100944. <https://doi.org/10.16/j.arr.2019.100944>
- Тюренов И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В., Экова М. Р., Бисинбекова А. И. [и др.]. Нейропротективные свойства ГАМК и её производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. *Фармация и фар-*

- макология. 2023;11(3):211-227. [Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., Smirnov A. V., Ekova M. R., Bisinbekova A. I. [et al.]. Neuroprotective properties of GABA and its derivatives in diabetic encephalopathy in old animals. *Farmacija i farmakologija. – Pharmacy and pharmacology*. 2023;11(3):211-227. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227>
5. Shekarchian M., Peeri M., Azarbayjani M. A. Physical activity in a swimming pool attenuates memory impairment by reducing glutamate and inflammatory cytokines and increasing BDNF in the brain of mice with type 2 diabetes. *Brain Res. Bull.* 2023;201:110725. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull>
6. Frühauf-Perez P. K., Temp F. R., Pillat M. M. Spermine protects from LPS-induced memory deficit via BDNF and TrkB activation. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018;149(8):135-143. <https://doi.org/10.1016/j.nlm>
7. Западнюк И. П., Западнюк В. И. Лабораторные животные. Киев, 1983. [Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I. Laboratory animals. Kiev, 1983. (In Russ.)].
8. Шмидт М. В., Смирнов А. В., Тюренокв И. Н., Бакулин Д. А., Великородная Ю. И. [и др.]. Особенности экспрессии BDNF в головном мозге крыс при экспериментальном моделировании сахарного диабета 1 типа. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2023;20(3):58-63. [Schmidt M. V., Smirnov A. V., Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., Velikorodnaya Yu. I. [et al.]. Features of BDNF expression in the rat brain in experimental modeling of type 1 diabetes mellitus. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. – Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2023;20(3):58-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1016/j.nlm>
9. Halley A. C., Baldwin M. K. L., Cooke D. F., Englund M., Krubitzer L. Distributed Motor Control of Limb Movements in Rat Motor and Somatosensory Cortex: The Sensorimotor Amalgam Revisited. *Cereb. Cortex*. 2020;30(12):94-105. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa186>
10. Тюренокв И. Н., Файбисович Т. И., Дубровина М. А., Бакулин Д. А., Куркин Д. В. ГАМК-ергическая система в регуляции функционирования бета-клеток поджелудочной железы в условиях нормы и при сахарном диабете. *Успехи физиологических наук*. 2023;54(2):86-104. [Tyurenkov I. N., Faibisovich T. I., Dubrovina M. A., Bakulin D. A., Kurkin D. V. GABAergic system in the regulation of the functioning of pancreas beta-cells in normal physiological conditions and in diabetes. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk. – Successes of the physiological sciences*. 2023;54(2):86-104. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/s030117982302008x>
11. Тюренокв И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Дубровина М. А., Абросимова Е. Е. [и др.]. Влияние препаратов с ГАМК-ергическим действием на массу тела, глюкозотолерантность и инсулинорезистентность у мышей с ожирением. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):407-410. [Tyurenkov I. N., Kurkin D. V., Bakulin D. A., Dubrovina M. A., Abrosimova E. E. [et al.]. The effect of the drugs with gaba-ergic effect on body weight, glucose tolerance and insulin resistance in obese mice. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):407-410. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17097>
12. Hagan D. W., Ferreira S. M., Santos G. J., Phelps E. A. The role of GABA in islet function. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:972115. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972115>
13. Hoyer S. The effect of age on glucose and energy metabolism in brain cortex of rats. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 1985;4(3):193-203. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(85\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(85)90001-9)

Поступила 15.02.2024

Сведения об авторах:

Смирнов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии; тел.: +79178412811; e-mail: alexeysmirnov.volgmgmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Тюренокв Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств; тел.: +78442403004 (доб. 441); e-mail: fibfuv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Бисинбекова Айслу Ильнуровна, ассистент кафедры патологической анатомии; младший научный сотрудник; тел.: +79376991446; e-mail: aandm08@mail.ru

Бакулин Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств; тел.: +78442403004 (доб. 112); e-mail: mbfdoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Великородная Юлия Ивановна, научный сотрудник лаборатории патоморфологии; тел.: +7199864009; e-mail: alta-u@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2976-6352>