

DOI: 10.7868/S2658655X26010108  
УДК 612

Экспериментальные статьи

## **Влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на экспрессию LYVE-1 и HIF-1 $\alpha$ в головном мозге мышей *db/db***

**С.В. Мичурина<sup>1,\*</sup>, А.Е. Серых<sup>1</sup>, И.Ю. Ищенко<sup>1</sup>, С.А. Архипов<sup>1</sup>,  
А.Ю. Летягин<sup>1</sup>, М.А. Королев<sup>1</sup>, Л.Н. Рачковская<sup>1</sup>,  
Е.Л. Завьялов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Института цитологии  
и генетики СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация*

<sup>2</sup>*Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук,  
Новосибирск, Российская Федерация*

*\*E-mail: michurinasv3000@gmail.com*

*Аннотация.* Дисбаланс обмена веществ при сахарном диабете – основная причина сосудистых осложнений, приводящих к развитию гипоксии, которая является одним из факторов патогенеза нейродегенеративных заболеваний и диабетической энцефалопатии. Важным звеном в развитии этой патологии рассматриваются нарушения во взаимоотношениях мозг–кишечник. В связи с этим корректировка работы кишечника при пероральном применении сорбента может влиять на функциональное состояние мозга и развитие нейродегенерации. Целью исследования было выявить влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ПДМС) на морфофункциональное состояние пространств Вирхова–Робина и уровень экспрессии рецептора гиалуроновой кислоты LYVE-1, являющихся показателями состояния глимфатической системы, а также на экспрессию HIF-1, как одного из показателей развития гипоксии, в мозге мышей *db/db* – генетической модели сахарного диабета 2-го типа. Сорбент (0.665 г/кг в 200 мкл дистиллированной воды) вводили 14-недельным самкам мышей *db/db* через внутрижелудочный зонд 1 раз в день в течение 7 суток. Группами сравнения служили самки плацебо (внутрижелудочно 200 мкл воды ежедневно в течение 7 суток) и интактные животные. Иммуногистохимическое выявление LYVE-1 и HIF-1 $\alpha$  проводили с помощью непрямого авидин-биотинового пероксидазного метода. Установлено, что интрагастральное введение Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ПДМС приводило к уменьшению отека пространств Вирхова–Робина в глимфатической системе мозга вокруг пре- и посткапиллярных микрососудов, к снижению относительных площадей экспрессии рецептора LYVE-1 (по сравнению с контролем) и индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  в клетках мозга (по сравнению с плацебо). Таким образом, пероральное применение сорбента Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ПДМС оказывает антигипоксический эффект на клетки мозга мышей

*db/db*, судя по снижению экспрессии HIF-1 $\alpha$ , и способствует нормализации жидкостного гомеостаза в мозге, о чем свидетельствует сужение пространств Вирхова–Робина вокруг пре- и посткапиллярных микрососудов и истощение LYVE-1-положительных периваскулярных макрофагов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, мозг, глимфатическая система, периваскулярные макрофаги, комплекс из оксида алюминия и полидиметилсилоксана (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ПДМС), LYVE-1, HIF-1 $\alpha$

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках проекта Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН” (№ FWNR-2025-0016).

**Соблюдение этических стандартов.** Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, международными правилами содержания и обращения с животными (Директива Европейского сообщества от 22 сентября 2010 г. – Directive 2010/63/EU) и одобрены Локальным этическим комитетом научно-исследовательского Института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН” (протокол № 185 от 07.12.2023 г.).

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

**Вклад авторов в публикацию.** Идея работы, разработка дизайна исследования, организация и постановка эксперимента – СВМ, ЕЛЗ, ЛНР; обработка материала, сбор данных – АЕС, ИЮИ; выполнение ИГХ-окрашивания – САА; анализ и интерпретация данных – ИЮИ, САА, СВМ, ЕЛЗ; статистическая обработка комплекса данных – ИЮИ, АЕС; написание статьи – СВМ, ИЮИ; редактирование манускрипта – ЕЛЗ, АЮЛ, МАК.

**Благодарность.** Благодарим Центр генетических ресурсов лабораторных животных (Институт цитологии и генетики СО РАН) за предоставление оборудования в проведении эксперимента.

**Ссылка для цитирования:** Мичурина С.В., Серых А.Е., Ищенко И.Ю., Архипов С.А., Летагин А.Ю., Королев М.А., Рачковская Л.Н., Завьялов Е.Л. Влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на экспрессию LYVE-1 и HIF-1 $\alpha$  в головном мозге мышей *db/db*. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 1. С. 289–316. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010108>

## Effect of Aluminum Oxide-Polydimethylsiloxane Composite Sorbent on LYVE-1 and HIF-1 $\alpha$ Expression in the Brain of *db/db* Mice

S.V. Michurina<sup>1,\*</sup>, A.E. Serykh<sup>1</sup>, I.Yu. Ishchenko<sup>1</sup>, S.A. Arkhipov<sup>1</sup>,  
A.Yu. Letyagin<sup>1</sup>, M.A. Korolev<sup>1</sup>, L.N. Rachkovskaya<sup>1</sup>,  
E.L. Zavyalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,*

*Novosibirsk, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,*  
*Novosibirsk, Russian Federation*

*\*E-mail: michurinasv3000@gmail.com*

**Abstract.** Metabolic imbalance in diabetes mellitus is the main cause of vascular complications leading to the development of hypoxia, which is one of the pathogenesis factors of neurodegenerative diseases and diabetic encephalopathy. An important link in the development of this pathology is considered to be disorders in the brain–intestine relationship. In this regard, the correction of intestinal function with oral sorbent administration can affect the functional state of the brain and the development of neurodegeneration. The aim of the study was to identify the effect of a sorbent composition from aluminum oxide and polydimethylsiloxane (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@PDMS) on the morphofunctional state of Virchow–Robin spaces and the LYVE-1 hyaluronic acid receptor expression level, which are indicators of the glymphatic system, as well as on the expression of HIF-1 $\alpha$ , as one of the indicators of hypoxia development, in the brain of *db/db* mice that are a genetic model of type 2 diabetes mellitus. The sorbent (0.665 g/kg in 200  $\mu$ L of distilled water) was administered to 14-week-old female *db/db* mice through an intragastric tube once a day for 7 days. The comparison groups were placebo females (intragastrically 200  $\mu$ L of water daily for 7 days) and intact animals. Immunohistochemical detection of LYVE-1 and HIF-1 $\alpha$  was performed using an indirect avidin-biotin peroxidase method. It was found that intragastric administration of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@PDMS led to a reduction of edema of Virchow–Robin spaces in the brain glymphatic system around pre- and post-capillary microvessels, a decrease in relative expression areas of the LYVE-1 receptor (compared with control) and hypoxia-induced transcription factor HIF-1 $\alpha$  in the brain cells (compared with placebo). Thus, oral administration of the sorbent Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@PDMS has an antihypoxic effect on the brain cells of *db/db* mice, judging by a decrease in HIF-1 $\alpha$  expression, and contributes to the normalization of fluid homeostasis in the brain, as evidenced by the narrowing of Virchow–Robin spaces around pre- and postcapillary microvessels and a depletion of LYVE-1-positive perivascular macrophages.

*Keywords:* type 2 diabetes mellitus, brain, glymphatic system, perivascular macrophages, a complex of aluminum oxide and polydimethylsiloxane ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ @PDMS), LYVE-1, HIF-1 $\alpha$

*Funding.* This study was carried out within the framework of the project of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (No. FWRN-2025-0016).

*Ethics declarations.* All procedures involving animals were performed in accordance with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, international regulations for the care and use of laboratory animals (European Community Directive of September 22, 2010 – Directive 2010/63/EU), and were approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 185 of December 7, 2023).

*Conflict of interests.* The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interests associated with the publication of this article.

*Authors contribution.* MSV, ZEL, RLN – the concept of the work, development of the study design, organization and conduct of the experiment; SAE, IYU – material processing and data collection; ASA – immunohistochemical staining; IYU, ASA, MSV, ZEL – data analysis and interpretation; IYU, SAE – statistical processing of the dataset; MSV, IYU – writing of the article; ZEL, LAYU, KMA – manuscript editing.

*Acknowledgements.* The authors thank the Centre for Genetic Resources of Laboratory Animals (Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences) for providing equipment for the experiment.

*For Citation:* Michurina S.V., Serykh A.E., Ishchenko I.Yu., Arkhipov S.A., Letyagin A.Yu., Korolev M.A., Rachkovskaya L.N., Zavyalov E.L. Effect of Aluminum Oxide-Polydimethylsiloxane Composite Sorbent on LYVE-1 and HIF-1 $\alpha$  Expression in the Brain of *db/db* Mice. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(1):289–316. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26010108>

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2), ожирения и связанных с ними метаболических нарушений достигла масштабов настоящей эпидемии [1, 2]. В этих условиях в организме развивается окислительный стресс, гипоксия, существенно нарушаются структура и функции нейронов [1]. Гипоксия является одним из факторов патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний [3, 4]. Когда уровень кислорода в клетке становится ниже ее потребности, активируются сигнальные пути, координируемые факторами, индуцируемые гипоксией (hypoxia-inducible factors (HIF)) [5]. Регуляция HIF – один из механизмов,

обеспечивающих адаптацию к гипоксии и имеющий решающее значение для выживания клеток [6]. HIF-1 $\alpha$  представляет собой субъединицу, которая при гипоксии связывается с субъединицей HIF-1 $\beta$  и образует гетеродимер, играющий роль в транспорте и метаболизме глюкозы, клеточном стрессе и выживании [7].

Удаление продуктов жизнедеятельности тканей центральной нервной системы (ЦНС) в норме и при патологии выполняет лимфатическая система (ГЛС) мозга. Морфофункциональные компоненты ГЛС, такие как пространства Вирхова–Робина (периваскулярные пространства), аквапориновые рецепторы астроцитов, структуры, продуцирующие и резорбирующие спинномозговую жидкость, интерстициальное пространство обеспечивают дренаж и детоксикацию ЦНС [8]. Согласно лимфатической гипотезе, спинномозговая жидкость из субарахноидального пространства поступает в паренхиму мозга вдоль по проникающим артериям, смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в ней отходами, дренируется вдоль по венам посредством независимого от размера конвективного потока в периваскулярных пространствах, а далее движется через перивенозное пространство в направлении крупных вен и лимфатических сосудов оболочек мозга [9]. При этом паренхиматозные пограничные макрофаги, включая периваскулярные макрофаги (пвМф) и лептоменингеальные макрофаги, постоянно находятся в прямом контакте с цереброспинальной жидкостью и играют важную роль в гомеостазе мозга, регулируя поток спинномозговой жидкости посредством ремоделирования внеклеточного матрикса, что влияет на артериальную жесткость и пульсацию [10]. Лимфатические эндотелиальные клетки (ЭК) исследователями идентифицируются, в первую очередь, по экспрессии маркера LYVE-1 – рецептора гиалуроновой кислоты (ГК) эндотелия лимфатических сосудов. Однако уже установлено, что этот рецептор не является привилегией лимфатических ЭК, но широко экспрессируется в ЭК синусоидного эндотелия печени, селезенки и лимфатических узлов, в несинусоидных ЭК сердца, легких и надпочечников [11], в пвМф мозга [10, 12, 13], в интерстициальных макрофагах различных здоровых тканей (легкие, жир, сердце, дерма) [14], а также в пвМф, ассоциированных с опухолью [15]. Рецептор LYVE-1 обеспечивает связывание, деградацию и транспортировку фрагментов ГК по лимфатическим сосудам. Кроме этого, LYVE-1 может опосредовать адгезию и трансмиграцию антигенпрезентирующих дендритных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов через лимфатический эндотелий за счет взаимодействия с ГК, присутствующей в поверхностной гликокаликсе этих клеток [16].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют неразрывную связь между функциональным состоянием пищеварительной системы, в том числе микробиома кишечника, и развитием СД2 [17, 18]. Показано существование тесной двунаправленной связи между мозгом и кишечником, что привело к смене парадигмы в неврологии и к выделению оси “микробиом–кишечник–мозг”, открыв потенциал для разработки новых терапевтических средств [19]. Принимая это во внимание, актуальными являются исследования эффектов пероральных лекарственных препаратов с мишенями в ЦНС. Среди всего разнообразия можно выделить отдельную группу соединений – сорбенты, которые способны изменять функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за счет избирательного удаления отдельных соединений и токсинов как путем прямого, так и опосредованного действия на уровне всего организма [20–22]. Известны многочисленные исследования применения искусственных и природных энтеросорбентов для снижения воздействия различных микотоксинов [23–25], сорбции тяжелых металлов из ЖКТ [26], замедления развития гиперхолестеринемии и ожирения [27],

связывания фосфата при хроническом заболевании почек [28, 29], а также формирования анксиолитических и адаптогенных эффектов при различных неблагоприятных факторах, усугубляющих состояние организма (стресс, депрессия). Например, показано, что сорбент на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана, модифицированный как литием, так и композицией лития с мелатонином, улучшал когнитивные функции у экспериментальных животных и оказывал положительное влияние на поведение мышей в экспериментальной модели хронического социального стресса [30–33]. Вероятно, энтеросорбенты, находясь в ЖКТ и сорбируя на своей поверхности различные соединения, выводят их из цепочки взаимодействий и опосредованно могут глубоко влиять на физиопатологию ЦНС через неврологические, эндокринные и иммунные пути, вовлеченные в ось “микробиота–кишечник–мозг” [18].

Композиция, состоящая из оксида алюминия и кремнийорганического полимера полидиметилсилоксана ( $Al_2O_3@ПДМС$ ), является эволюционной по сравнению с широко применявшимся в здравоохранении углеродминеральным сорбентом СУМС-1 (в качестве энтеросорбента и гемосорбента), получаемым по экологически безопасной технологии [34], и перспективной матрицей для энтеральной доставки лекарств, с сохранением свойств детоксиканта [30, 33, 35].

Целью исследования было выявить влияние интрагастрального введения сорбентной композиции  $Al_2O_3@ПДМС$ , созданной на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана, на морфофункциональное состояние пространств Вирхова–Робина и уровень экспрессии рецептора гиалуроновой кислоты LYVE-1, являющихся показателями состояния лимфатической системы, а также на экспрессию HIF-1 $\alpha$ , как одного из показателей развития гипоксии, в мозге мышей *db/db* – генетической модели СД2. Важно отметить, что работ о влиянии энтеросорбентов на физиопатологию ЦНС и, в частности, на экспрессию LYVE-1 и HIF-1 $\alpha$  в клетках мозга у животных и человека с ожирением и СД2 найдено не было.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самок гомозиготных мышей линии BKS.Cg-*Dock7<sup>m</sup>+/+Lepr<sup>db</sup>/J* (мыши *db/db*) в возрасте 14-ти недель содержали в контролируемых барьерных помещениях ЦКП “Центр генетических ресурсов лабораторных животных” Института цитологии и генетики СО РАН (RFMEFI62119X0023). Мыши *db/db* с мутацией в гене, кодирующем рецептор лептина, обычно используются в качестве мышинной модели СД2 [36–38]. Фенотип мышей *db/db* проявляется в гиперфагии, тяжелом ожирении, инсулинорезистентности и нарушении метаболизма глюкозы. В нашем эксперименте масса тела 14-недельных самок этой линии изменялась в пределах 28.6–40.71 г, а уровень глюкозы в крови – от 17.2 до 28.0 ммоль/л. При формировании исследовательских групп все животные были рандомизированы по массе тела и уровню глюкозы в крови. В итоге средние значения массы тела и уровня глюкозы в крови не различались между группами. Животные имели свободный доступ к еде (сбалансированный гранулированный корм SSNIFF, Германия) и воде.

В работе использовали сорбентную композицию на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана –  $Al_2O_3@ПДМС$  (Изготовитель ООО “Фармацевтическая Компания “Санат”), применяемую в качестве матрицы при обогащении мелатонином и цитратом лития [39–41].  $Al_2O_3@ПДМС$  представляет собой белый порошкообразный гидрофильно-гидрофобный композит: частицы размером

до 0.1 мм; насыпная плотность близка к единице; средним объёмом пор порядка до 0.26 см<sup>3</sup>/г; величина удельной поверхности до 160 м<sup>2</sup>/г.

Все исследуемые животные были разделены на 3 группы: Контроль ( $n = 5$ ) – интактные животные; Плацебо ( $n = 5$ ) – мыши, ежедневно получавшие внутрижелудочно 200 мкл дистиллированной воды (dH<sub>2</sub>O) в течение 7 суток; Сорбент ( $n = 5$ ) – мыши, которым аналогичным образом вводили суспензию сорбентной композиции Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ПДМС в дозировке 0.665 г/кг массы тела, разведенную в 200 мкл dH<sub>2</sub>O в течение 7 суток.

Для исследования забирали головной мозг целиком, фиксировали в 10%-ном забуференном формалине в течение 48 ч, обезживали в серии спиртов (изопропанол) возрастающей концентрации, заключали в гистомикс. Срезы толщиной 4 мкм получали на микротоме LEICA RM2155 (Германия, Швейцария) в соответствии с координатами брегмы в диапазоне от –1 до –1.5 мм по данным Allen Mouse Brain Atlas. Депарафинизацию препаратов мозга выполняли с помощью набора реагентов в следующей последовательности: ксилол (3 смены по 3 мин), 96%-ный этанол (2 смены по 3 мин), 70%-ный этанол (3 мин). Далее срезы промывали в dH<sub>2</sub>O (3 мин) и помещали в стандартный фосфатно-солевой буфер (ФБ) с pH 7.4 (Bio-lot, Россия) на 5 мин, проводили процедуру демаскировки антигенов (цитратный буфер pH 6.0, температура 95 °C, 20 мин), выполняли процедуру пермеабиллизации – раствор тритона X-100 (0.1%-ный раствор в ФБ), 3 мин. Блокирование эндогенной пероксидазы проводили инкубированием срезов в 0.3%-ном растворе H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем промывали в 3 сменах dH<sub>2</sub>O и ФБ (по 3 мин в каждом). Для снижения неспецифического окрашивания среды инкубировали с нормальной блокирующей неиммунной лошадиной сывороткой (из набора VECTASTAIN Universal Quick Kit, R.T.U. Code: PK-7200, Vector Laboratories, США) в течение 15 минут при комнатной температуре. Выявление LYVE-1 и HIF-1 $\alpha$  проводили с помощью непрямого пероксидазного метода при использовании ИГХ-системы детекции Novocastra (Leica Biosystems Inc., RE7110-K, США), антител, специфичных к LYVE-1 (кроличьи поликлональные антитела: anti - LYVE-1, N.n. – ab-14917; Abcam, США) и к HIF-1 $\alpha$  (кроличьи поликлональные антитела: anti - HIF-1A, N.n. – AF-1009; Affinity Biosciences, США). Иммуногистохимическое окрашивание срезов завершали инкубированием в хромогенном субстрате (ImmPACT DAB, SK-4105, Vector Laboratories, США) в течение 5 мин. При проведении всех иммуногистохимических реакций ставили “отрицательные контроли”, заменяя инкубацию с первичными антителами на инкубацию с неиммунными сыворотками соответствующего животного (кроличья сыворотка).

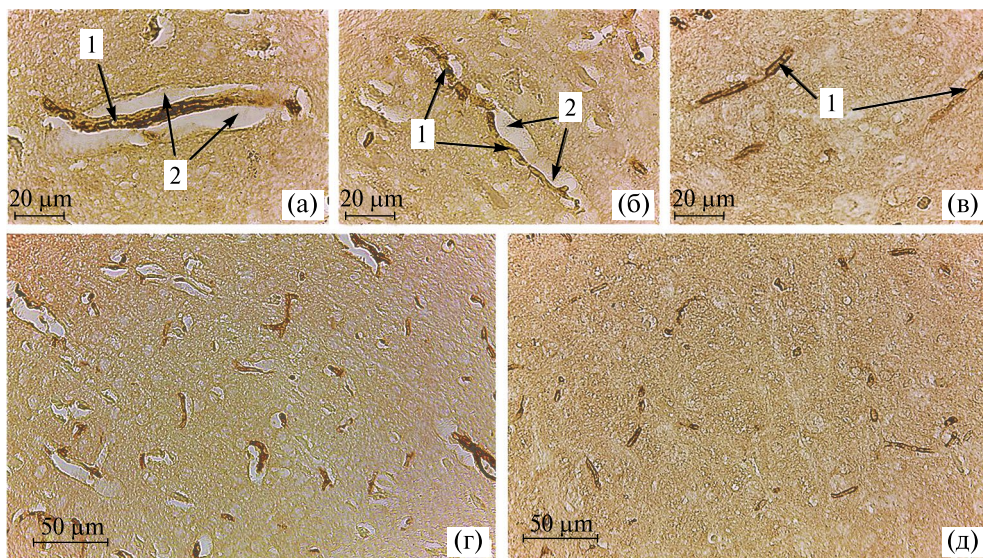
С помощью программы “ImageJ” на цифровых снимках, полученных при увеличении  $\times 400$ , определяли относительную площадь и яркость участков (параметр, обратно пропорциональный концентрации маркера) препаратов мозга, окрашенных на LYVE-1 и HIF-1 $\alpha$ . Исследование проводилось в поверхностных слоях коры головного мозга (1–3 слою).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для каждого животного оценивали 10 полей зрения и рассчитывали среднее. Для каждой исследуемой группы определяли значения медианы, первого и третьего квартилей, среднего арифметического. Статистическую значимость различий сравниваемых величин между группами вычисляли с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Окрашивание на LYVE-1.** У интактных и плацебо мышей *db/db* в паренхиме исследованных зон головного мозга выявлялось выраженное LYVE-1 прерывистое окрашивание стенок микрососудов (диаметром 3–7 мкм) в виде удлинненной нерегулярной формы (рис. 1). Вокруг них определялись патологически расширенные пространства Вирхова–Робина (рис. 1а, б, г). В группах интактных и плацебо животных наблюдалось по одной особи (по 20% от общей выборки соответственно) с гидроцефалией мозга.

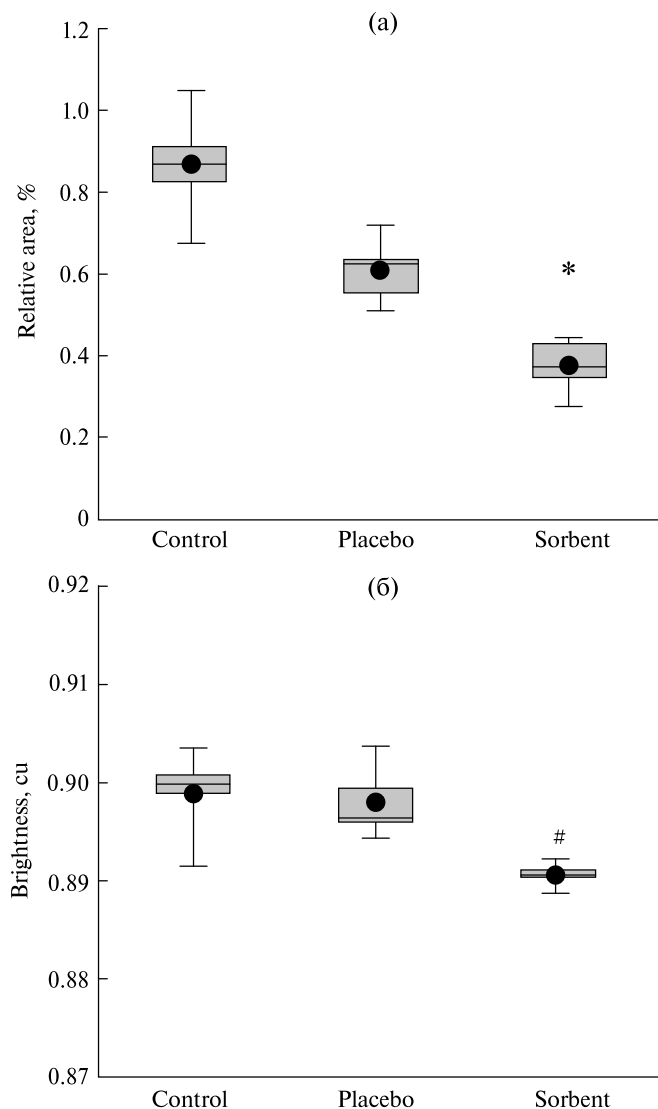
В группе мышей *db/db*, получавших  $Al_2O_3@PDMS$ , особей с гидроцефалией отмечено не было. На препаратах мозга наблюдалось уменьшение пространств Вирхова–Робина (рис. 1 в, д) за счет снижения накопления жидкости в межклеточном пространстве. Морфометрический анализ показал, что у животных, получавших сорбентную композицию, происходило значимое уменьшение относительной площади экспрессии LYVE-1 и достоверное повышение концентрации (снижение яркости окрашивания) данного рецептора в ГЛС мозга (рис. 2).



**Рис. 1.** Репрезентативные фотографии экспрессии LYVE-1 микрососудов головного мозга мышей *db/db* в группах: Контроль (а, г), Плацебо (б) и Сорбент (в, д). Расширенные пространства Вирхова-Робина выявлены в мозге интактных (а, г) и плацебо (б) животных. Уменьшение периваскулярных пространств отмечено у животных, получавших  $Al_2O_3@PDMS$  (в, г). Иммуногистохимическое окрашивание выполнено непрямым стрептавидин-биотин пероксидазным методом. 1 – микрососуды, 2 – пространства Вирхова–Робина. Увеличение: (а, б, в) –  $\times 1000$ , иммерсия (размерная шкала 0.02 мм); (г, д) –  $\times 400$ , (масштабная линейка 50 мкм)

**Fig. 1.** Representative photomicrographs of LYVE-1 expression in brain microvessels of *db/db* mice in the Control (a, g), Placebo (b) and Sorbent (v, d) groups. Dilated Virchow–Robin spaces were observed in the brains of intact (a, g) and placebo-treated (b) animals. A reduction in perivascular spaces was noted in animals treated with  $Al_2O_3@PDMS$  (v, d). Immunohistochemical staining was performed using the indirect streptavidin–biotin peroxidase method. 1 – microvessels; 2 – Virchow–Robin spaces. Magnification: (a, б, в) –  $\times 1000$ , oil immersion (scale bar: 0.02 mm); (г, д) –  $\times 400$  (scale bar: 50  $\mu m$ )

Окрашивание на HIF-1 $\alpha$ . Интенсивность иммуногистохимического окрашивания на HIF-1 $\alpha$  срезов головного мозга мышей *db/db* проявляла достаточную выраженность в цитоплазме клеток (рис. 3).



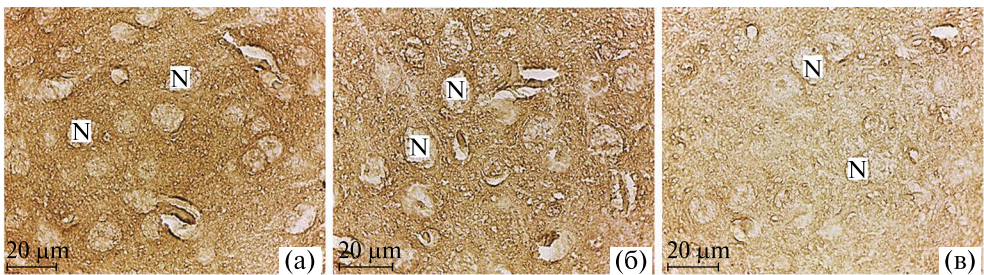
**Рис. 2.** Относительная площадь (а) и яркость (б) участков препаратов головного мозга, окрашенных на LYVE-1, в группах мышей *db/db*: Контроль, Плацебо и Сорбент. Непараметрический тест Манна–Уитни ( $p < 0.05$ ). \* – сравнение с контролем, # – сравнение с плацебо

**Fig. 2.** Relative area (a) and brightness (б) of LYVE-1-stained brain sections in *db/db* mouse groups: Control, Placebo, and Sorbent. Mann–Whitney U test ( $p < 0.05$ ). \* – comparison with control; # – comparison with placebo

При этом относительная площадь экспрессии HIF-1 $\alpha$  у мышей *db/db*, получавших Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ПДМС, значительно снижалась (по сравнению с плацебо) на фоне неизменной концентрации (рис. 4). Необходимо отметить, что экспрессия HIF-1 $\alpha$  была значительно повышена у мышей плацебо по сравнению с другими группами животных, что может быть объяснено стрессом, вызванным внутрижелудочным введением воды животным через зонд. Это подтверждается данными относительной площади распределения маркера, которая достоверно увеличивалась у мышей плацебо и возвращалась к уровню контроля после введения сорбента (рис. 4).

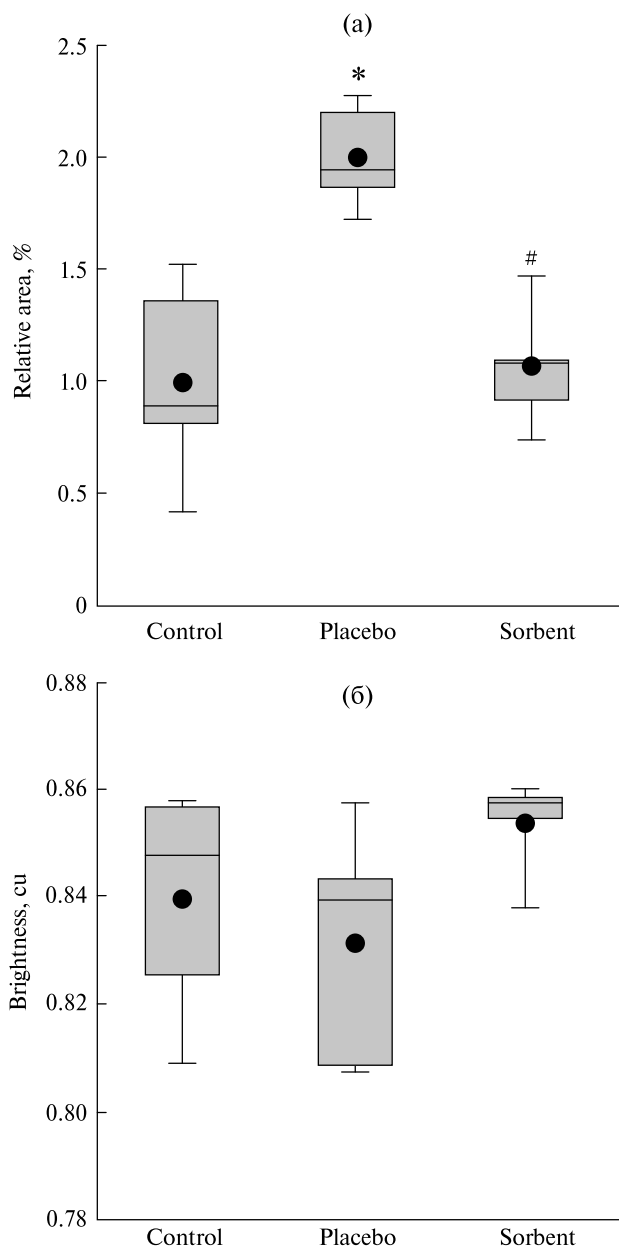
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

**LYVE-1 окрашивание.** Метаболическая активность ЦНС требует эффективной дренажной системы для выведения токсинов и продуктов жизнедеятельности клеток. Благодаря развитию новых методов исследований выявлено наличие менингеальных лимфатических сосудов и глимфатического пути дренирования интерстициальной и цереброспинальной жидкости [9, 42–44]. Было установлено, что твердая мозговая оболочка содержит лимфатические сосуды [45, 46], а в мягкой оболочке мозга мыши и человека были найдены только одиночные Lyve1<sup>+</sup>Prox1<sup>+</sup>-лимфатические ЭК [46, 47]. Однако Chang с соавт. продемонстрировал существование LYVE-1-положительных лимфатических сосудов глубоко в паренхиме мозга мыши [43]. С другой стороны, в головном мозге мышей и крыс обнаружена специализированная группа LYVE-1-положительных макрофагов – так называемых пвМф мозга. Они локализируются вокруг стенок кровеносных сосудов в пространстве Вирхова–Робина (между сосудистой базальной мембраной и глиальной ограничивающей мембраной, образованной астроцитарными отростками) и экспрессируют целый набор определенных маркеров в отличие от микроглии – CD206, CD163, CD36, в том числе LYVE-1 [13]. Считается, что такое расположение связано с функцией глимфатико-лимфатического дренажа и очистки от метаболитов или продуктов распада паренхимы мозга [9, 10, 12, 46, 48]. Также было показано, что пвМф локализируются в периваскулярном



**Рис. 3.** Репрезентативные фотографии экспрессии HIF-1 $\alpha$  в клетках головного мозга мышей *db/db* в группах: (а) – Контроль, (б) – Плацебо и (в) – Сорбент. Иммуногистохимическое окрашивание непрямым стрептавидин-биотин пероксидазным методом. N – ядра клеток мозга. Увеличение:  $\times 1000$ , иммерсия (масштабная линейка 20 мкм)

**Fig. 3.** Representative photomicrographs of HIF-1 $\alpha$  expression in brain cells of *db/db* mice in the (a) – Control, (б) – Placebo, and (v) – Sorbent groups. Immunohistochemical staining was performed using the indirect streptavidin–biotin peroxidase method. N – cell nuclei. Magnification:  $\times 1000$ , oil immersion (scale bar: 20  $\mu\text{m}$ )



**Рис. 4.** Относительная площадь (а) и яркость (б) участков препаратов головного мозга, окрашенных на рецептор HIF-1 $\alpha$ , в группах мышей *db/db*: Контроль, Плацебо и Сорбент. Непараметрический тест Манна–Уитни ( $p < 0.05$ ). \* – сравнение с контролем, # – сравнение с плацебо

**Fig. 4.** Relative area (a) and brightness (б) of HIF-1 $\alpha$  receptor-stained brain sections in *db/db* mouse groups: Control, Placebo, and Sorbent. Mann–Whitney U test ( $p < 0.05$ ). \* – comparison with control; # – comparison with placebo

пространстве не только вокруг артерий и вен (в виде ячеистой структуры неправильной формы), но и вокруг сосудов меньшего калибра — артериол и венул диаметром 10 мкм (в виде одиночной цепочки клеток) [10, 48, 49].

В паренхиме мозга у взрослых мышей *db/db* нами были обнаружены LYVE-1-положительные микрососуды диаметром 3–7 мкм (рис. 1), что соответствует описанию размеров паренхиматозных капилляров в мозге грызунов и человека, представленному в литературе [50–52]. Однако есть данные, что диаметр мозговых капилляров у мышей может составлять 2 мкм [53], а чуть более крупные микрососуды рассматриваются как пре- и посткапиллярные структуры. Указывается, что в головном мозге периваскулярное пространство Вирхова–Робина сужается до нанометрового размера при переходе в капилляр [54]. Приведенные выше данные литературы позволяют расценивать наблюдаемое нами LYVE-1 окрашивание в мозге в качестве LYVE-1-положительных пвМф, локализующихся в пространстве Вирхова–Робина прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул. Это объясняет снижение относительной площади окрашивания LYVE-1 после внутрижелудочного введения сорбентной композиции истощением LYVE-1-положительных пвМф.

Ожирение, метаболический синдром, СД2 являются причиной ослабления/разобщения контактов между ЭК капилляров, что ведет к нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), расширению периваскулярных пространств, нарушению синаптической передачи [54]. В настоящем исследовании в паренхиме мозга мышей *db/db* вокруг микрососудов мы также наблюдали патологически расширенные периваскулярные пространства. Причем среди интактных и плацебо животных встречалось даже по одной особи с гидроцефалией мозга. На ультраструктурном уровне в мозге мышей *db/db* другие исследователи выявляли анамальные изменения ремоделирования протоплазматических астроцитов, при отслоении и ретракции которых наблюдалось вторжение активированных микроглиальных клеток, способных секретировать избыток токсичных активных форм кислорода/азота (окислительный/нитрозативный стресс) из-за действия избыточной никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы (НАДФН-оксидазы) и токсичных цитокинов [55]. Расширенные периваскулярные пространства считаются отражением лимфатического стаза, возникшего вследствие периваскулярного накопления мозгового детрита, являются установленными коррелятами деменции и церебральной болезни мелких сосудов и рассматриваются как отражение воспалительной активности головного мозга [56]. Интрагастральное введение  $Al_2O_3@ПДМС$  мышам *db/db* сопровождалось сужением периваскулярных пространств за счет снижения накопления жидкости в межклеточном пространстве. Подобные эффекты данной сорбентной композиции выявлялись у мышей *db/db* в этом же эксперименте в органах репродуктивной системы – отмечалось уменьшение диаметров кровеносных и лимфатических сосудов матки, межтканевых щелей и отека тканей матки и яичников [57]. При этом среди мышей *db/db*, получавших  $Al_2O_3@ПДМС$ , особей с гидроцефалией отмечено не было.

В повышении проницаемости сосудов мозга и ремоделировании периваскулярного пространства через активацию перицеллюлярных матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-9 принимают непосредственное участие LYVE-1-положительные пвМф [13, 58]. Снижение относительной площади окрашивания LYVE-1 после внутрижелудочного введения  $Al_2O_3@ПДМС$  отражает истощение LYVE-1-положительных пвМф, что способствует снижению проницаемости церебральных микрососудов и ослаблению отека мозга при различных патологиях [59–61].

*Окрашивание на HIF-1 $\alpha$ .* Метаболические нарушения при ожирении, СД2, метаболическом синдроме приводят к окислительному стрессу и развитию гипоксии, что в свою очередь вызывает активацию сигнальных путей, координируемых факторами, индуцируемыми гипоксией (HIF1, HIF2, HIF3). К настоящему времени известно, что среди трех изоформ HIF только HIF-1 $\alpha$  действует как основной регулятор и опосредует первичный транскрипционный ответ на гипоксию [62]. В нормоксических условиях белок HIF-1 $\alpha$  быстро разрушается - период полураспада HIF-1 $\alpha$  при нормальном уровне кислорода очень короткий и составляет меньше 5 мин. В условиях гипоксии HIF-1 $\alpha$  стабилизируется и накапливается в цитоплазме (эндогенный HIF-1 $\alpha$  локализуется в эндосомальных фракциях) [63]. Накопленный белок HIF-1 $\alpha$  транслоцируется в ядро, димеризуется с HIF-1 $\beta$  и индуцирует экспрессию широкого спектра генов-мишеней [64, 65].

По-видимому, в нашем исследовании выраженность окрашивания цитоплазмы клеток мозга по сравнению с ядрами отражает перевес баланса HIF-1 $\alpha$  в сторону накопления этого фактора в цитоплазме либо из-за повышенного синтеза этого белка в цитоплазме и затруднения перехода в ядро, либо из-за повышенной утилизации из ядра. Считается, что основной причиной дестабилизации HIF-1 $\alpha$  при гипоксии является нарушение роли функциональных доменов HIF-1 $\alpha$ , а именно изменения внутри домена ODD (домен кислородзависимой деградации, the oxygen-dependent degradation domain), которые могут влиять на стабильность белка при нормоксии, когда консервативные остатки пролина (p.Pro402 и p.Pro564) становятся мишенями для протеасомной деградации. Другой причиной дестабилизации HIF-1 $\alpha$  при гипоксии могут быть изменения внутри NLS (сигнал ядерной локализации, the nuclear localization signal), которые оказывают влияние на транслокацию HIF-1 $\alpha$  в ядро клетки [66].

*Каким образом сорбентная композиция может оказывать влияние на мозг?* В настоящее время известно, что различные микроорганизмы, населяющие ЖКТ, могут глубоко влиять на физиопатологию ЦНС через неврологические, эндокринные и иммунные пути, вовлеченные в ось “микробиота—кишечник—мозг”, причем проблемы с кишечником обычно возникают раньше моторных симптомов при развитии нейродегенеративных заболеваний. Например, при болезни Паркинсона измененные метаболиты кишечных микробов могут проникать через поврежденный кишечный барьер, активировать иммунные клетки слизистой оболочки, индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов и способствовать неправильному сворачиванию и агрегации патогенных включений альфа-синуклеина [67]. Нарушение баланса патогенных и полезных бактерий в кишечнике способствует возникновению и развитию СД2, ожирения и связанных с ними метаболических дисфункций [18]. Как у людей, так и у животных моделей СД2 наблюдались изменения в составе профилей микробиоты, особенно на уровне типов и родов [18, 68]. Исследование микробиоты кишечника мышей *db/db* показало значительные изменения в соотношении кишечных бактерий – увеличение *Verrucomicrobia* и уменьшение *Bacteroidaceae* и *Prevotellaceae*. При этом трансплантация фекальной микробиоты от мышей *db/db* с СД2 псевдобезмикробным мышам (C57BL/6J после лечения антибиотиками широкого спектра действия) вызвала у последних увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови [69]. Выявлена потеря суточных колебательных ритмов в микробиоте кишечника *db/db* мышей таких бактерий, как *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Allobaculum*, *Oscillospira*, что привело к изменениям в суточном характере метаболических путей, таких как гистидиновый, бетаиноновый и метиониновый/цистеиновый пути, к изменениям функций митохондрий и в цикле мочевины [70].

С другой стороны, обнаружено, что микробиота и ее метаболиты участвуют в модуляции проницаемости кишечника, а также влияют на иммунные и воспалительные реакции и метаболический гомеостаз при СД2. Кишечный барьер защищает организм от кишечного липополисахарида, а повышенная кишечная проницаемость приводит к хроническому воспалению и является характерной чертой СД2 [71]. Установлено, что гипергликемия стимулирует проницаемость кишечного барьера путем изменения целостности плотных и адгезивных соединений [72]. Таким образом, факты указывают на то, что микробиота кишечника тесно связана с возникновением и развитием СД2 и также может быть потенциальной мишенью для лечения СД2 [18]. Обнаружено, что различные сорбенты оказывают протективный эффект на структуру и активность энтероцитов, снижают содержание плазматических клеток, макрофагов и эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки [73].

Изучение метаболитов из кишечного микробиома, которые модулируют неврологическое здоровье (такие как 4-этилфенол), позволило выдвинуть предложение рассматривать пероральное применение сорбентов как один из важных механизмов, который можно использовать для уменьшения потока вредных метаболитов из кишечника в организм, что способствовало бы устранению неврологических последствий их влияния [22]. Полученные нами результаты подтверждают это предположение. Установлено, что внутрижелудочное введение сорбентной композиции  $Al_2O_3@ПДМС$  оказывает антигипоксический эффект на клетки головного мозга мышей *db/db*. По-видимому, данный сорбент через изменение сигналов от микробиома способствует уменьшению потока эндотоксинов из кишечника в кровь, в частности, в кровеносную систему мозга, и снижает нагрузку с ГЛС, о чем свидетельствуют полученные результаты (сужение пространств Вирхова–Робина вокруг пре- и посткапиллярных микрососудов, истощение LYVE-1 положительных пвМФ и снижение экспрессии HIF-1 $\alpha$  в клетках мозга).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пероральное введение сорбентной композиции  $Al_2O_3@ПДМС$  оказывает антигипоксический эффект на клетки головного мозга у мышей *db/db* – генетической модели СД2, судя по снижению экспрессии HIF-1 $\alpha$ , и способствует нормализации жидкостного гомеостаза в ГЛС, на что указывает сужение пространств Вирхова–Робина вокруг пре- и посткапиллярных микрососудов и истощение LYVE-1-положительных периваскулярных макрофагов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2022. Т. 25. № 1. С. 14–20. <https://doi.org/10.14341/DM12402>
2. Klaudel T., Pelczarski M., Zaborska M. et al. The impact of diabetes and obesity on the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2025. Vol. 24. No. 2. 195. <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01706-5>

3. Khawagi W.Y., Al-Kuraishy H.M., Hussein N.R. et al. Depression and type 2 diabetes: A causal relationship and mechanistic pathway. *Diabetes Obes. Metab.* 2024. Vol. 26. No. 8. Pp. 3031–3044. <https://doi.org/10.1111/dom.15630>
4. Atabi F., Moassesfar M., Nakhaie T. et al. A systematic review on type 3 diabetes: bridging the gap between metabolic dysfunction and Alzheimer's disease. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2025. Vol. 17. No. 1. 356. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01930-2>
5. Yan J., Zhang F., Liang F. et al. Effects of Hypoxia and Reoxygenation on Hypoxia-Responsive Genes, Physiological and Biochemical Indices in Hybrid Catfish (*Pelteobagrus vachelli* ♀ × *Leiocassis longirostris* ♂). *Biology.* 2025. Vol. 14. No. 8. 915. <https://doi.org/10.3390/biology14080915>
6. Jaśkiewicz M., Moszyńska A., Gebert M. et al. EPAS1 resistance to miRNA-based regulation contributes to prolonged expression of HIF-2 during hypoxia in human endothelial cells. *Gene.* 2023. Vol. 868. 147376. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147376>
7. Bonfili L., Gong C., Lombardi F. et al. Strategic modification of gut microbiota through oral bacteriotherapy influences hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ : therapeutic implication in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 23. No. 1. 357. <https://doi.org/10.3390/ijms23010357>
8. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 6. С. 72–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172>
9. Дудченко Н.Г., Чимагомедова А.Ш., Васенина Е.Е. и др. Глимфатическая система. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022. Т. 122. № 7. С. 20–26. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207120>
10. Kaur J., Boyd E.D., Ding G. et al. The Association between Glymphatic System and Perivascular Macrophages in Brain Waste Clearance. *Diagnostics.* 2024. Vol. 14. No. 7. 731. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14070731>
11. Jauch A.S., Wohlfeil S.A., Weller C. et al. Lyve-1 deficiency enhances the hepatic immune microenvironment entailing altered susceptibility to melanoma liver metastasis. *Cancer Cell Int.* 2022. Vol. 22. No. 1. 398. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02800-x>
12. Wen W., Cheng J., Tang Y. Brain perivascular macrophages: current understanding and future prospects. *Brain.* 2024. Vol. 147. No. 1. Pp. 39–55. <https://doi.org/10.1093/brain/awad304>
13. Zhan X., Wang S., Bèchet N. et al. Perivascular macrophages in the central nervous system: insights into their roles in health and disease. *Cell Death Dis.* 2025. Vol. 16. No. 1. 350. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07592-2>
14. Chakarov S., Lim H.Y., Tan L. et al. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches. *Science.* 2019. Vol. 363. No. 6432. eaau0964. <https://doi.org/10.1126/science.aau0964>
15. Anstee J.E., Feehan K.T., Opzoomer J.W. et al. LYVE-1+ macrophages form a collaborative CCR5-dependent perivascular niche that influences chemotherapy responses in murine breast cancer. *Dev. Cell.* 2023. Vol. 58. No. 17. Pp. 1548–1561.e10. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.06.006>

16. Jackson D.G. Hyaluronan in the lymphatics: The key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leukocyte trafficking. *Matrix Biol.* 2019. Vol. 78–79. Pp. 219–235. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.001>
17. Дзгоева Ф.Х., Егшатын Л.В. Кишечная микробиота и сахарный диабет 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 7. № 3. С. 55–63. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13005>
18. Jia L., Huang S., Sun B. et al. Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. *Front. Endocrinol.* 2023. Vol. 14. 1149256. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149256>
19. Tan A.H., Lim S.Y., Lang A.E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease – from basic research to the clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 2022. Vol. 18. No. 8. Pp. 476–495. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2>
20. Мартынов А.К. Структурно-функциональная организация реализации лечебных свойств энтеросорбентов. *Эфферентная терапия.* 2006. Т. 12. № 2. С. 11–17.
21. Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Бородин Ю.И. и др. Протекторные свойства сорбентов, возможности применения в лимфологии. В сб.: В.И. Коненков, Ю.И. Бородин, М.С. Любарский (ред.). *Лимфология.* Новосибирск: Манускрипт, 2012. С. 1063–1094.
22. Day F., O'Sullivan J., Pook C. 4-Ethylphenol-fluxes, metabolism and excretion of a gut microbiome derived neuromodulator implicated in autism. *Front. Mol. Biosci.* 2023. Vol. 10. 1267754. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1267754>
23. Phillips T.D., Wang M., Elmore S.E. et al. NovaSil clay for the protection of humans and animals from aflatoxins and other contaminants. *Clays Clay Miner.* 2019. Vol. 67. No. 1. Pp. 99–110. <https://doi.org/10.1007/s42860-019-0008-x>
24. Barrientos Velazquez A.L., Deng Y. Reducing competition of pepsin in aflatoxin adsorption by modifying smectite with organic nutrients. *Toxins.* 2020. Vol. 12. No. 1. 28. <https://doi.org/10.3390/toxins12010028>
25. Oladele J.O., Xenophontos X., Elizondo G.M. 3rd et al. Green-engineered montmorillonite clays for the adsorption, detoxification, and mitigation of aflatoxin B1 toxicity. *Toxins.* 2025. Vol. 17. No. 3. 131. <https://doi.org/10.3390/toxins17030131>
26. Wang M., Bera G., Mitra K. et al. Tight sorption of arsenic, cadmium, mercury, and lead by edible activated carbon and acid-processed montmorillonite clay. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021. Vol. 28. No. 6. Pp. 6758–6770. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10973-z>
27. Gutman R., Rauch M., Neuman A. et al. Sepiolite clay attenuates the development of hypercholesterolemia and obesity in mice fed a high-fat high-cholesterol diet. *J. Med. Food.* 2020. Vol. 23. No. 3. Pp. 289–296. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0030>
28. Zarantonello D., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Brunori G. Novel conservative management of chronic kidney disease via dialysis-free interventions. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2021. Vol. 30. No. 1. Pp. 97–107. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000670>
29. Hofrichter J., Sempert K., Kerkhoff C. et al. Phosphate restriction using a processed clay mineral reduces vascular pathologies and microalbuminuria in rats with chronic renal failure. *BMC Nephrol.* 2022. Vol. 23. No. 1. 162. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02743-5>

30. Borodin J.I., Kudryavtseva N.N., Tenditnik M.V. et al. Behavioral effects of novel enterosorbent Noolit on mice with mixed depression/anxiety-like state. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. Vol. 72. Nos. 1–2. Pp. 131–141.  
[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00735-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00735-3)
31. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С. и др. *Энтеросорбент Ноолит. Для физической и психологической реабилитации организма.* Новосибирск: Сова, 2006.
32. Shurlygina A.V., Rachkovskaya L.N., Robinson M.V. et al. The Possibilities of Safe Lithium Therapy in the Treatment of Neurological and Psychoemotional Disorders. In: Atta-ur-Rahman, Z. Amtul (eds.). *Frontiers in Clinical Drug Research – CNS and Neurological Disorders.* Bentham Sci. Publ. Ltd., 2021. Pp. 171–205.  
<https://doi.org/10.2174/9781681089041121090008>
33. Момот А.П., Рачковская Л.Н., Нимаев В.В. и др. Модифицированный мелатонином и литием сорбент: исследование влияния на гемостатические реакции in vitro. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024. Т. 44. № 4. С. 85–95.  
<https://doi.org/10.18699/SSMJ20240409>
34. Рачковская Л.Н. *Углеродминеральные сорбенты для медицины.* Новосибирск: РАСХН, 1996.
35. Королев М.А., Рачковская Л.Н., Коненков В.И. и др. Композиция на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана – матрица для повышения эффективности доставки лекарственных препаратов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020. Т. 40. № 2. С. 40–46.  
<https://doi.org/10.15372/SSMJ20200205>
36. Ковалёва М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Генетически модифицированные линии лабораторных животных, используемые в качестве модели метаболического синдрома и сахарного диабета. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018. № 1. С. 22–31.  
<https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-01-03>
37. Hayden M.R., Banks W.A. Deficient leptin cellular signaling plays a key role in brain ultrastructural remodeling in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No. 11. 5427. <https://doi.org/10.3390/ijms22115427>
38. Suriano F., Vieira-Silva S., Falony G. et al. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. *Microbiome.* 2021. Vol. 9. No. 1. 147. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01097-8>
39. Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Ищенко И.Ю. и др. *Пористый сорбент с хронотропными свойствами на основе оксида алюминия.* Патент РФ № 2577580. Бюл. № 8, 2016.
40. Рачковская Л.Н., Котлярова А.А., Дарнева И.С. и др. *Пористый сорбент с нормотимическими свойствами на основе оксида алюминия.* Патент РФ № 2620118. Бюл. № 15, 2017.
41. Мамаев А.Н., Терехов С.С., Момот А.П. и др. *Способ получения гемосорбента с нормотимическими свойствами на основе пористого оксида.* Патент РФ № 2797212. Бюл. № 16, 2023.

42. Drieu A., Du S., Storck S.E. et al. Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid. *Nature*. 2022. Vol. 611. No. 7936. Pp. 585–593. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05397-3>
43. Chang J., Guo B., Gao Y. et al. Characteristic Features of Deep Brain Lymphatic Vessels and Their Regulation by Chronic Stress. *Research (Wash. D.C.)*. 2023. Vol. 6. 0120. <https://doi.org/10.34133/research.0120>
44. Liu M., Huang J., Liu T. et al. Exogenous interleukin 33 enhances the brain's lymphatic drainage and toxic protein clearance in acute traumatic brain injury mice. *Acta Neuropathol. Commun.* 2023. Vol. 11. No. 1. 61. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01555-4>
45. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J. et al. Corrigendum: Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2016. Vol. 533. No. 7602. P. 278. <https://doi.org/10.1038/nature16999>
46. Siret C., van Lessen M., Bavais J. et al. Deciphering the heterogeneity of the Lyve1+ perivascular macrophages in the mouse brain. *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13. No. 1. 7366. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35166-9>
47. Shibata-Germanos S., Goodman J.R., Grieg A. et al. Structural and functional conservation of non-lumenized lymphatic endothelial cells in the mammalian leptomeninges. *Acta Neuropathol.* 2020. Vol. 139. No. 2. Pp. 383–401. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02091-z>
48. Karam M., Janbon H., Malkinson G. et al. Heterogeneity and developmental dynamics of LYVE-1 perivascular macrophages distribution in the mouse brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2022. Vol. 42. No. 10. Pp. 1797–1812. <https://doi.org/10.1177/0271678X221101643>
49. Santisteban M.M., Ahn S.J., Lane D. et al. Endothelium-macrophage crosstalk mediates blood-brain barrier dysfunction in hypertension. *Hypertension*. 2020. Vol. 76. No. 3. Pp. 795–807. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15581>
50. Masamoto K., Vazquez A. Optical imaging and modulation of neurovascular responses. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018. Vol. 38. No. 12. Pp. 2057–2072. <https://doi.org/10.1177/0271678X18803372>
51. Grutzendler J., Nedergaard M. Cellular control of brain capillary blood flow: in vivo imaging veritas. *Trends Neurosci.* 2019. Vol. 42. No. 8. Pp. 528–536. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.05.009>
52. Rodriguez M.E., Hassan A., Linaroudis N. et al. ICAM-1/CD18-mediated sequestration of parasitized phagocytes in cortical capillaries promotes neuronal colonization by *Toxoplasma gondii*. *Nat. Commun.* 2025. Vol. 16. No. 1. 3529. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58655-z>
53. Chang R.T., Fisher M.J., Sumbria R.K. Brain endothelial cells as phagocytes: mechanisms and implications. *Fluids Barriers CNS*. 2025. Vol. 22. No. 1. 30. <https://doi.org/10.1186/s12987-025-00637-w>
54. Hayden M.R. A closer look at the perivascular unit in the development of enlarged perivascular spaces in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. No. 1. 96. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010096>

55. Hayden M.R., Grant D.G., Aroor A.R. et al. Ultrastructural remodeling of the neurovascular unit in the female diabetic db/db model – part I: Astrocyte. *Neuroglia*. 2018. Vol. 1. No. 1. Pp. 220–244. <https://doi.org/10.3390/neuroglia1010015>
56. Troili F., Cipollini V., Moci M. et al. Perivascular Unit: This Must Be the Place. The Anatomical Crossroad Between the Immune, Vascular and Nervous System. *Front. Neuroanat*. 2020. Vol. 14. 17. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00017>
57. Дергачева Т.И., Мичурина С.В., Ищенко И.Ю. и др. Влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на половую систему самок *db/db* мышей с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023. Vol. 8. No. 4. Pp. 248–257. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.26>
58. Lim H.Y., Lim S.Y., Tan C.K. et al. Hyaluronan Receptor LYVE-1-Expressing Macrophages Maintain Arterial Tone through Hyaluronan-Mediated Regulation of Smooth Muscle Cell Collagen. *Immunity*. 2018. Vol. 49. No. 2. Pp. 326–341.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.008>
59. Pedragosa J., Salas-Perdomo A., Gallizioli M. et al. CNS-border associated macrophages respond to acute ischemic stroke attracting granulocytes and promoting vascular leakage. *Acta Neuropathol. Commun*. 2018. Vol. 6. No. 1. 76. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0581-6>
60. Lee C.H., Suk K., Yu R. et al. Cellular contributors to hypothalamic inflammation in obesity. *Mol. Cells*. 2020. Vol. 43. No. 5. Pp. 431–437. <https://doi.org/10.14348/molcells.2020.0055>
61. Lin R., Luo R., Yu X. et al. Depleting parenchymal border macrophages alleviates cerebral edema and neuroinflammation following status epilepticus. *J. Transl. Med*. 2024. Vol. 22. No. 1. 1094. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05912-2>
62. Xu L., Song H., Qiu Q. et al. Different expressions of HIF-1 $\alpha$  and metabolism in brain and major visceral organs of acute hypoxic mice. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22. No. 13. 6705. <https://doi.org/10.3390/ijms22136705>
63. Ferreira J.V., da Rosa Soares A., Ramalho J. et al. LAMP2A regulates the loading of proteins into exosomes. *Sci. Adv*. 2022. Vol. 8. No. 12. eabm1140. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm1140>
64. Zheng J., Chen P., Zhong J. et al. HIF 1 $\alpha$  in myocardial ischemia reperfusion injury (review). *Mol. Med. Rep*. 2021. Vol. 23. No. 5. 352. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11991>
65. Tang Y.Y., Wang D.C., Wang Y.Q. et al. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front. Immunol*. 2023. Vol. 13. 1073971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1073971>
66. Gladek I., Ferdin J., Horvat S. et al. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017. Vol. 56. No. 6. Pp. 439–452. <https://doi.org/10.1002/gcc.22449>
67. Zhang X., Tang B., Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl. Neurodegener*. 2023. Vol. 12. No. 1. 59. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8>

68. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012. Vol. 490. No. 7418. Pp. 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
69. Yu F., Han W., Zhan G. et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to the development of type 2 diabetes mellitus in db/db mice. *Aging*. 2019. Vol. 11. No. 22. Pp. 10454–10467. <https://doi.org/10.18632/aging.102469>
70. Beli E., Prabakaran S., Krishnan P. et al. Loss of Diurnal Oscillatory Rhythms in Gut Microbiota Correlates with Changes in Circulating Metabolites in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. No. 10. 2310. <https://doi.org/10.3390/nu11102310>
71. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M. et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. 571731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
72. Thaiss C.A., Levy M., Grosheva I. et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. 2018. Vol. 359. No. 6382. Pp. 1376–1383. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
73. Бородин Ю.И., Бгатова Н.П. Субклеточные аспекты воздействия на организм минеральных комплексов с позиции экологической лимфологии. В сб.: В.И. Коненков, Ю.И. Бородин, М.С. Любарский (ред.). *Лимфология*. Новосибирск: Манускрипт, 2012. С. 680–695.

## REFERENCES

1. D'yakov D.A., Akbasheva O.E. Oksidativnyy stress i sistema proteoliza pri sakharom diabete 2 tipa [Oxidative stress and proteolysis system in type 2 diabetes]. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2022;**25**(1):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12402>
2. Kludel T., Peczarski M., Zaborska M. et al. The impact of diabetes and obesity on the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2025;**24**(2):195. <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01706-5>
3. Khawagi W.Y., Al-Kuraishy H.M., Hussein N.R. et al. Depression and type 2 diabetes: A causal relationship and mechanistic pathway. *Diabetes Obes. Metab.* 2024;**26**(8):3031–3044. <https://doi.org/10.1111/dom.15630>
4. Atabi F., Moassesfar M., Nakhaie T. et al. A systematic review on type 3 diabetes: bridging the gap between metabolic dysfunction and Alzheimer's disease. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2025;**17**(1):356. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01930-2>
5. Yan J., Zhang F., Liang F. et al. Effects of Hypoxia and Reoxygenation on Hypoxia-Responsive Genes, Physiological and Biochemical Indices in Hybrid Catfish (*Pelteobagrus vachelli* ♀ × *Leiocassis longirostris* ♂). *Biology*. 2025;**14**(8):915. <https://doi.org/10.3390/biology14080915>
6. Jaśkiewicz M., Moszyńska A., Gebert M. et al. EPAS1 resistance to miRNA-based regulation contributes to prolonged expression of HIF-2 during hypoxia in human endothelial cells. *Gene*. 2023;**868**:147376. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147376>
7. Bonfili L., Gong C., Lombardi F. et al. Strategic modification of gut microbiota through oral bacteriotherapy influences hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ : therapeutic implication in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;**23**(1):357. <https://doi.org/10.3390/ijms23010357>

8. Kondratyev A.N., Tsentsiper L.M. Glimfaticeskaya sistema mozga: stroeniye i prakticheskaya znachimost' [Glymphatic system of the brain: structure and practical significance]. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2019;(6):72–80. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172>
9. Dudchenko N.G., Chimagomedova A.Sh., Vasenina E.E. et al. Glimfaticeskaya sistema [Glymphatic system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207120>
10. Kaur J., Boyd E.D., Ding G. et al. The Association between Glymphatic System and Perivascular Macrophages in Brain Waste Clearance. *Diagnostics*. 2024;14(7):731. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14070731>
11. Jauch A.S., Wohlfeil S.A., Weller C. et al. Lyve-1 deficiency enhances the hepatic immune microenvironment entailing altered susceptibility to melanoma liver metastasis. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):398. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02800-x>
12. Wen W., Cheng J., Tang Y. Brain perivascular macrophages: current understanding and future prospects. *Brain*. 2024;147(1):39–55.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awad304>
13. Zhan X., Wang S., Bèchet N. et al. Perivascular macrophages in the central nervous system: insights into their roles in health and disease. *Cell Death Dis*. 2025;16(1):350. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07592-2>
14. Chakarov S., Lim H.Y., Tan L. et al. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches. *Science*. 2019;363(6432):eaau0964. <https://doi.org/10.1126/science.aau0964>
15. Anstee J.E., Feehan K.T., Opzoomer J.W. et al. LYVE-1+ macrophages form a collaborative CCR5-dependent perivascular niche that influences chemotherapy responses in murine breast cancer. *Dev. Cell*. 2023;58(17):1548–1561.e10. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.06.006>
16. Jackson D.G. Hyaluronan in the lymphatics: The key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leukocyte trafficking. *Matrix Biol*. 2019;78–79:219–235. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.001>
17. Dzgoyeva F.Kh., Egshatyan L.V. Kischechnaya mikrobiota i sakharnyy diabet 2 tipa [Intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus]. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenkiye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(3):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13005>
18. Jia L., Huang S., Sun B. et al. Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1149256. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149256>
19. Tan A.H., Lim S.Y., Lang A.E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease – from basic research to the clinic. *Nat. Rev. Neurol*. 2022;18(8):476–495. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2>
20. Martynov A.K. Strukturno-funktsional'naya organizatsiya realizatsii lechebnykh svoystv enterosorbentov [Structural and functional mechanisms of curative effects of enterosorbents]. *Efferentnaya terapiya*. 2006;12(2):11–17. (In Russ.)

21. Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Borodin Yu.I. et al. Protektornyye svoystva sorbentov, vozmozhnosti primeneniya v limfologii [Protective properties of sorbents, possibilities of application in lymphology]. In: V.I. Konenkov, Yu.I. Borodin, M.S. Lyubarskiy (eds.) *Limfologiya* [Lymphology]. Novosibirsk: Manuskript; 2012, pp. 1063–1094. (In Russ.)
22. Day F., O’Sullivan J., Pook C. 4-Ethylphenol-fluxes, metabolism and excretion of a gut microbiome derived neuromodulator implicated in autism. *Front. Mol. Biosci.* 2023;**10**:1267754. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1267754>
23. Phillips T.D., Wang M., Elmore S.E. et al. NovaSil clay for the protection of humans and animals from aflatoxins and other contaminants. *Clays Clay Miner.* 2019;**67**(1):99–110. <https://doi.org/10.1007/s42860-019-0008-x>
24. Barrientos Velazquez A.L., Deng Y. Reducing competition of pepsin in aflatoxin adsorption by modifying smectite with organic nutrients. *Toxins.* 2020;**12**(1):28. <https://doi.org/10.3390/toxins12010028>
25. Oladele J.O., Xenophontos X., Elizondo G.M. 3rd et al. Green-engineered montmorillonite clays for the adsorption, detoxification, and mitigation of aflatoxin B1 toxicity. *Toxins.* 2025;**17**(3):131. <https://doi.org/10.3390/toxins17030131>
26. Wang M., Bera G., Mitra K. et al. Tight sorption of arsenic, cadmium, mercury, and lead by edible activated carbon and acid-processed montmorillonite clay. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021;**28**(6):6758–6770. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10973-z>
27. Gutman R., Rauch M., Neuman A. et al. Sepiolite clay attenuates the development of hypercholesterolemia and obesity in mice fed a high-fat high-cholesterol diet. *J. Med. Food.* 2020;**23**(3):289–296. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0030>
28. Zarantonello D., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Brunori G. Novel conservative management of chronic kidney disease via dialysis-free interventions. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2021;**30**(1):97–107. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000670>
29. Hofrichter J., Sempert K., Kerkhoff C. et al. Phosphate restriction using a processed clay mineral reduces vascular pathologies and microalbuminuria in rats with chronic renal failure. *BMC Nephrol.* 2022;**23**(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02743-5>
30. Borodin J.I., Kudryavtseva N.N., Tenditnik M.V. et al. Behavioral effects of novel enterosorbent Noolit on mice with mixed depression/anxiety-like state. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002;**72**(1–2):131–141. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00735-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00735-3)
31. Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S. et al. *Enterosorbent Noolit. Dlya fizicheskoj i psichologicheskoj rehabilitatsii organizma* [Enterosorbent Noolit. For physical and psychological rehabilitation of the body]. Novosibirsk: Sova; 2006. (In Russ.)
32. Shurlygina A.V., Rachkovskaya L.N., Robinson M.V. et al. The Possibilities of Safe Lithium Therapy in the Treatment of Neurological and Psychoemotional Disorders. In: Atta-ur-Rahman, Z. Amtul (eds.). *Frontiers in Clinical Drug Research – CNS and Neurological Disorders*. Bentham Sci. Publ. Ltd.; 2021, pp. 171–205. <https://doi.org/10.2174/9781681089041121090008>

33. Momot A.P., Rachkovskaya L.N., Nimayev V.V. et al. Modifitsirovanny melatoninom i litiyem sorbent: issledovaniye vliyaniya na gemostaticheskiye reaktsii in vitro [A sorbent modified with melatonin and lithium: in vitro investigation of the effect on hemostatic reactions]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;**44**(4):85–95. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.18699/SSMJ20240409>
34. Rachkovskaya L.N. *Uglerodmineral'nyye sorbenty dlya meditsiny* [Carbon-mineral sorbents for medicine]. Novosibirsk: RASKhN; 1996. (In Russ.)
35. Korolev M.A., Rachkovskaya L.N., Konenkov V.I. i dr. Kompozitsiya na osnove oksida alyuminiya i polidimetilsiloksana – matritsa dlya povysheniya effektivnosti dostavki lekarstvennykh preparatov [Composition based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane matrix for enhancing drug targeting]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;**40**(2):40–46. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15372/SSMJ20200205>
36. Kovalyeva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Geneticheski modifitsirovannyye linii laboratornykh zhivotnykh, ispol'zuyemyye v kachestve modeli metabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabeta [Review Of Genetically Modified Lines Of The Laboratory Animals Used As Model Metabolic Syndrome And Diabetes Mellitus Models]. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;**(1)**:22–31. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-01-03>
37. Hayden M.R., Banks W.A. Deficient leptin cellular signaling plays a key role in brain ultrastructural remodeling in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;**22**(11):5427. <https://doi.org/10.3390/ijms22115427>
38. Suriano F., Vieira-Silva S., Falony G. et al. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. *Microbiome*. 2021;**9**(1):147. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01097-8>
39. Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Ishchenko I.Yu. et al. *Poristy sorbent s khronotropnyimi svoystvami na osnove oksida alyuminiya* [Porous sorbent with chronotropic properties based on aluminum oxide]. Patent of the Russian Federation No. 2577580. Bull. No. 8. 2016. (In Russ.)
40. Rachkovskaya L.N., Kotlyarova A.A., Darneva I.S. et al. *Poristy sorbent s normotimicheskimi svoystvami na osnove oksida alyuminiya* [Porous sorbent with normotimic properties based on aluminum oxide]. Patent of the Russian Federation No. 2620118. Bull. No. 15. 2017. (In Russ.)
41. Mamaev A.N., Terekhov S.S., Momot A.P. et al. *Sposob polucheniya gemosorbenta s normotimicheskimi svoystvami na osnove poristogo oksida* [Method for producing a hemosorbent with normotimic properties based on porous oxide aluminum]. Patent of the Russian Federation No. 2797212. Bull. No. 16. 2023. (In Russ.)
42. Drieu A., Du S., Storck S.E. et al. Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid. *Nature*. 2022;**611**(7936):585–593.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05397-3>
43. Chang J., Guo B., Gao Y. et al. Characteristic Features of Deep Brain Lymphatic Vessels and Their Regulation by Chronic Stress. *Research*. 2023;**6**:0120.  
<https://doi.org/10.34133/research.0120>

44. Liu M., Huang J., Liu T. et al. Exogenous interleukin 33 enhances the brain's lymphatic drainage and toxic protein clearance in acute traumatic brain injury mice. *Acta Neuropathol. Commun.* 2023;**11**(1):61. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01555-4>
45. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J. et al. Corrigendum: Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2016;**533**(7602):278. <https://doi.org/10.1038/nature16999>
46. Siret C., van Lessen M., Bavais J. et al. Deciphering the heterogeneity of the Lyve1+ perivascular macrophages in the mouse brain. *Nat. Commun.* 2022;**13**(1):7366. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35166-9>
47. Shibata-Germanos S., Goodman J.R., Grieg A. et al. Structural and functional conservation of non-lumenized lymphatic endothelial cells in the mammalian leptomeninges. *Acta Neuropathol.* 2020;**139**(2):383–401. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02091-z>
48. Karam M., Janbon H., Malkinson G. et al. Heterogeneity and developmental dynamics of LYVE-1 perivascular macrophages distribution in the mouse brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2022;**42**(10):1797–1812. <https://doi.org/10.1177/0271678X221101643>
49. Santisteban M.M., Ahn S.J., Lane D. et al. Endothelium-macrophage cross-talk mediates blood-brain barrier dysfunction in hypertension. *Hypertension.* 2020;**76**(3):795–807. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15581>
50. Masamoto K., Vazquez A. Optical imaging and modulation of neurovascular responses. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018;**38**(12):2057–2072. <https://doi.org/10.1177/0271678X18803372>
51. Grutzendler J., Nedergaard M. Cellular control of brain capillary blood flow: in vivo imaging veritas. *Trends Neurosci.* 2019;**42**(8):528–536. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.05.009>
52. Rodriguez M.E., Hassan A., Linaroudis N. et al. ICAM-1/CD18-mediated sequestration of parasitized phagocytes in cortical capillaries promotes neuronal colonization by *Toxoplasma gondii*. *Nat. Commun.* 2025;**16**(1):3529. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58655-z>
53. Chang R.T., Fisher M.J., Sumbria R.K. Brain endothelial cells as phagocytes: mechanisms and implications. *Fluids Barriers CNS.* 2025;**22**(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12987-025-00637-w>
54. Hayden M.R. A closer look at the perivascular unit in the development of enlarged perivascular spaces in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines.* 2024;**12**(1):96. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010096>
55. Hayden M.R., Grant D.G., Aroor A.R. et al. Ultrastructural remodeling of the neurovascular unit in the female diabetic db/db model – part I: Astrocyte. *Neuroglia.* 2018;**1**(1):220–244. <https://doi.org/10.3390/neuroglia1010015>
56. Troili F., Cipollini V., Moci M. et al. Perivascular Unit: This Must Be the Place. The Anatomical Crossroad Between the Immune, Vascular and Nervous System. *Front. Neuroanat.* 2020;**14**:17. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00017>

57. Dergacheva T.I., Michurina S.V., Ishchenko I.Yu. et al. Vliyaniye sorbentnoy kompozitsii iz oksida alyuminiya i polidimetilsiloksana na polovuyu sistemu samok *db/db* myshey s geneticheski determinirovannym razvitiyem ozhireniya i sakharnogo diabeta 2-go tipa [Effect of a sorbent composition based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane on the reproductive system of *db/db* female mice with genetically determined obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;**8**(4):248–257. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.26>
58. Lim H.Y., Lim S.Y., Tan C.K. et al. Hyaluronan Receptor LYVE-1-Expressing Macrophages Maintain Arterial Tone through Hyaluronan-Mediated Regulation of Smooth Muscle Cell Collagen. *Immunity*. 2018;**49**(2):326–341.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.008>
59. Pedragosa J., Salas-Perdomo A., Gallizioli M. et al. CNS-border associated macrophages respond to acute ischemic stroke attracting granulocytes and promoting vascular leakage. *Acta Neuropathol. Commun*. 2018;**6**(1):76. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0581-6>
60. Lee C.H., Suk K., Yu R. et al. Cellular contributors to hypothalamic inflammation in obesity. *Mol. Cells*. 2020;**43**(5):431–437. <https://doi.org/10.14348/molcells.2020.0055>
61. Lin R., Luo R., Yu X. et al. Depleting parenchymal border macrophages alleviates cerebral edema and neuroinflammation following status epilepticus. *J. Transl. Med*. 2024;**22**(1):1094. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05912-2>
62. Xu L., Song H., Qiu Q. et al. Different expressions of HIF-1 $\alpha$  and metabolism in brain and major visceral organs of acute hypoxic mice. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;**22**(13):6705. <https://doi.org/10.3390/ijms22136705>
63. Ferreira J.V., da Rosa Soares A., Ramalho J. et al. LAMP2A regulates the loading of proteins into exosomes. *Sci. Adv*. 2022;**8**(12):eabm1140. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm1140>
64. Zheng J., Chen P., Zhong J. et al. HIF 1 $\alpha$  in myocardial ischemia reperfusion injury (review). *Mol. Med. Rep*. 2021;**23**(5):352. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11991>
65. Tang Y.Y., Wang D.C., Wang Y.Q. et al. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front. Immunol*. 2023;**13**:1073971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1073971>
66. Gladek I., Ferdin J., Horvat S. et al. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;**56**(6):439–452. <https://doi.org/10.1002/gcc.22449>
67. Zhang X., Tang B., Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl. Neurodegener*. 2023;**12**(1):59. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8>
68. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;**490**(7418):55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
69. Yu F., Han W., Zhan G. et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to the development of type 2 diabetes mellitus in *db/db* mice. *Aging*. 2019;**11**(22):10454–10467. <https://doi.org/10.18632/aging.102469>

70. Beli E., Prabakaran S., Krishnan P. et al. Loss of Diurnal Oscillatory Rhythms in Gut Microbiota Correlates with Changes in Circulating Metabolites in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrients*. 2019;**11**(10):2310. <https://doi.org/10.3390/nu11102310>
71. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M. et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front. Immunol.* 2020;**11**:571731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
72. Thaïss C.A., Levy M., Grosheva I. et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. 2018;**359**(6382):1376–1383. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
73. Borodin Yu.I., Bgatova N.P. Subkлетochnyye aspekty vozdeystviya na organizm mineral'nykh kompleksov s pozitsii ekologicheskoy limfologii [Subcellular aspects of the effects of mineral complexes on the body from the perspective of ecological lymphology]. In: V.I. Kononkov, Yu.I. Borodin, M.S. Lyubarskiy (eds.) *Limfologiya* [Lymphology]. Novosibirsk: Manuskript; 2012, pp. 680–695.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мичурина Светлана Викторовна — д-р мед. наук; проф.; гл. науч. сотр.; зав. группой экспериментальной фармакологии НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: michurinasv3000@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Ищенко Ирина Юрьевна — канд. биол. наук; вед. науч. сотр., группа экспериментальной фармакологии НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: irenisch@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6281-0402>

Серых Анастасия Евгеньевна — мл. науч. сотр., лаборатория молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов НИИКЭМ, ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Российская Федерация; мл. науч. сотр., группа экспериментальной фармакологии НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: rasiel1996@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5817-6055>

Архипов Сергей Алексеевич — д-р биол. наук; ст. науч. сотр., группа экспериментальной фармакологии НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: arhipowsergei@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1390-4426>

Летягин Андрей Юрьевич — д-р мед. наук; проф.; зам. руководителя филиала по научной и клинической работе в НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: letyagin-andrey@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-9293-4083>

Королев Максим Александрович — д-р мед. наук;  
руководитель НИИКЭЛ — филиала ИЦИГ СО РАН,  
Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: kormax@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Рачковская Любовь Никифоровна — канд. хим. наук; зав. лабораторией  
фармацевтических технологий НИИКЭЛ — филиала ИЦИГ СО РАН,  
Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: noolit@niikel.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9622-5391>

Завьялов Евгений Леонидович — канд. биол. наук; зав. ЦКП "SPF-виварий",  
ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,  
Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9412-3874>

#### AUTHOR INFORMATION

Michurina, Svetlana V. — Ph.D. (Medicine); Full Professor; Head of the Experimental  
Pharmacology Group in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology —  
a Branch of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: michurinasv3000@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Ishchenko, Irina Yu. — Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher, Experimental  
Pharmacology Group in Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology —  
a Branch of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-6281-0402>

Serykh, Anastasia E. — Research Assistant, Laboratory of Molecular Mechanisms of Free  
Radical Processes in Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, FRC FTM,  
Novosibirsk, Russian Federation; Research Assistant, Experimental Pharmacology Group in  
the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — a Branch of ICG SB RAS,  
Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: rasiel1996@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5817-6055>

Arhipov, Sergey A. — Ph.D. (Biology); Senior Research Officer, Group of experimental  
pharmacology in NIIKEL — a branch of the ICG SB RAS,  
Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: arhipowsergei@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-1390-4426>

Letyagin, Andrey Yu. — Ph.D. (Medicine); Full Professor; Deputy Head of the Department  
for Scientific and Medical Work in the Research Institute of Clinical and Experimental  
Lymphology — a Branch of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: letyagin-andrey@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-9293-4083>

Korolev, Maxim A. — Ph.D. (Medicine); Head of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — a Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: kormax@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Rachkovskaya, Lyubov N. — Cand. Sc. (Chemistry);  
Head of Pharmaceutical Technology Laboratory in Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — a branch of ICG SB RAS,  
Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: noolit@niikel.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9622-5391>

Zavjalov, Evgenii L. — Cand. Sc. (Biology);  
Head of the “SPF-vivarium” of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS,  
Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9412-3874>

Поступила в редакцию 31.07.2025  
После доработки 16.10.2025  
Принята к публикации 18.10.2025

Received July 31, 2025  
Revised October 16, 2025  
Accepted October 18, 2025