

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОГЛИИ И МАКРОФАГОВ В АССОЦИИРОВАННЫХ С БАРЬЕРАМИ ОБЛАСТЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

В. А. Разенкова [✉], Д. Э. Коржевский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Нарушение мозгового кровотока при артериальной гипертензии приводит к развитию нейровоспаления, активными участниками которого являются микроглия и макрофаги головного мозга. Целью работы было изучение функциональной активности и иммунофенотипа микроглии и макрофагов в области барьеров головного мозга спонтанно-гипертензивных крыс (SHR). Использовали материал головного мозга крыс-самцов Вистар и SHR (возраст 3–4 месяца, $n = 10$). Работа выполнена с применением методов иммуногистохимического анализа и конфокальной лазерной микроскопии. Оценивали наличие маркера M2 активации (CD206) и фагоцитарной активности (CD68) в популяции микроглии и макрофагов. Показано, что белок CD206 присутствует в периваскулярных клетках, число которых значительно увеличено у крыс SHR ($40,69 \pm 4,87$ клеток на 1 мм^2 против $28,73 \pm 1,39$ у крыс Вистар; t -test, $p = 0,0007$). Проведенный количественный анализ позволил выявить тенденцию увеличения доли фагоцитирующих клеток в головном мозге у крыс SHR по сравнению с крысами Вистар. Изменений в распределении белка CD68 у крыс SHR не выявлено, следовательно, активация микроглии и макрофагов не сопровождается усилением фагоцитарной активности. Полученные результаты свидетельствуют об альтернативной активации макрофагов головного мозга при нейровоспалении, вызванном артериальной гипертензией.

Ключевые слова: нейровоспаление, микроглия, макрофаги, спонтанно-гипертензивные крысы, иммуногистохимия

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 24-15-00032, <https://rscf.ru/project/24-15-00032/>

Вклад авторов: В. А. Разенкова — постановка иммуногистохимических реакций, интерпретация результатов, работа с изображениями, подготовка рукописи; Д. Э. Коржевский — концепция, планирование исследования, анализ литературы, редактирование текста рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 2/24 от 25 апреля 2024 г.), проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013 г.)

✉ **Для корреспонденции:** Валерия Алексеевна Разенкова
ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия; valeriya.raz@yandex.ru

Статья получена: 04.02.2026 **Статья принята к печати:** 21.02.2026 **Опубликована онлайн:** 28.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.008

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ASSESSING FUNCTIONAL ACTIVITY OF MICROGLIA AND MACROPHAGES IN BARRIER-ASSOCIATED BRAIN AREAS OF SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

Razenkova VA [✉], Korzhevskii DE

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

The cerebrovascular disorder associated with arterial hypertension results in neuroinflammation, in which microglia and macrophages of the brain are actively involved. The study aimed to assess functional activity and immunophenotype of microglia and macrophages in the areas of brain barriers in spontaneously hypertensive rats (SHR). Specimens of the brain of male Wistar rats and SHR (age 3–4 months, $n = 10$) were used. The study involved the use of immunohistochemistry analysis and confocal laser microscopy. The presence of M2 activation (CD206) and phagocytic activity (CD68) markers in the population of microglia and macrophages was assessed. It was shown that the CD206 protein was present in perivascular cells, the counts of which were considerably increased in SHR (40.69 ± 4.87 cells per 1 mm^2 vs. 28.73 ± 1.39 in Wistar rats; t -test, $p = 0.0007$). The quantitative analysis conducted allowed us to identify the upward trend of the share of phagocytic cells in the brain of SHR compared to Wistar rats. No changes in the CD68 protein distribution were found in SHR, therefore, activation of microglia and macrophages is not accompanied by the phagocytic activity increase. The findings suggest alternative activation of brain macrophages in neuroinflammation caused by arterial hypertension.

Keywords: neuroinflammation, microglia, macrophages, spontaneously hypertensive rats, immunohistochemistry

Funding: the study received financial support from the Russian Science Foundation, project No. 24-15-00032, <https://rscf.ru/en/project/24-15-00032/>

Author contribution: Razenkova VA — setting up immunohistochemistry reactions, interpretation of results, image manipulation, manuscript writing; Korzhevskii DE — concept, study planning, literature review, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (protocol No. 2/24 dated 25 April 2024) was conducted in accordance with provisions of the Declaration of Helsinki (2013)

✉ **Correspondence should be addressed:** Valeria A. Razenkova
Akademika Pavlova, 12, Saint Petersburg, 197376, Russia; valeriya.raz@yandex.ru

Received: 04.02.2026 **Accepted:** 21.02.2026 **Published online:** 28.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.008

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Макрофаги головного мозга представляют собой многокомпонентную и разнообразную популяцию клеток. К ним относятся микроглия нервной ткани мозга, макрофаги оболочек, периваскулярных пространств и сосудистого сплетения, а также макрофаги моноцитарного

происхождения, мигрирующие из сосудистого русла в нервную ткань при различных патологиях [1]. Такое популяционное разнообразие, региональная специфика, а также высокая пластичность микроглии и макрофагов определяет многогранность их морфологических и

функциональных особенностей. За последнее десятилетие было проведено множество исследований, касающихся происхождения и морфофункциональной гетерогенности этих клеток иммунной системы. Так, было описано несколько подтипов микроглии и макрофагов, ассоциированных с барьерными структурами, как в условиях физиологической нормы, так и при нейровоспалении, ассоциированном с различными патологическими состояниями ЦНС [2–4].

В частности, микроглия играет роль в регуляции кровотока в церебральных сосудах и сохранении целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Показано, что при запуске воспалительного процесса микроглия фагоцитирует концевые отростки астроцитов, нарушая целостность ГЭБ [5], а селективное удаление микроглиоцитов вызывает микрососудистую дисфункцию [6]. Периваскулярные макрофаги способны презентировать экзогенные антигены посредством МНС класса II, а потому являются сайтами инфильтрации Т-клеток при аутоиммунных заболеваниях, болезнях Альцгеймера и Паркинсона [7]. Эпилексусные макрофаги сосудистого сплетения головного мозга или клетки Колмера ограничивают проникновение в спинномозговую жидкость молекул периферической крови, а также патогенов и лимфоцитов в условиях инвазии и повреждения тканей [8]. В ответ на повышение концентрации тех или иных веществ в крови или цереброспинальной жидкости периваскулярные и эпилексусные макрофаги усиливают генерацию активных форм кислорода, что может усугублять течение заболеваний [9]. И напротив, некоторые данные демонстрируют, что периваскулярные макрофаги и макрофаги мозговых оболочек способствуют клиренсу β -амилоида при болезни Альцгеймера или церебральной амилоидной ангиопатии [10]. Совокупность полученных данных показывает, что вклад макрофагов в развитие нейровоспаления зависит от множества факторов, что открывает широкую перспективу для модуляции их активности, а, следовательно, использования этого подхода в терапевтических целях.

Однако четкое разграничение подтипов микроглии и макрофагов ЦНС затруднено вследствие ограниченной специфичности большинства маркерных белков, таких как CD11b, F4/80, CX3CR1, CD45 и Iba-1 [11]. Иммунофенотипические характеристики эпилексусных макрофагов соответствуют характеристикам других мононуклеарных фагоцитов, которые содержат маркерные белки МНС II, CD11b, CD68 и Iba-1 [12]. В дополнение к этому, при культивировании клеток *ex vivo* микроглиоциты теряют свои характерные особенности: как морфологические признаки, так и генетические и эпигенетические маркеры, — и становятся почти неотличимы от макрофагов [13]. В соответствии с этим иммунофенотипирование микроглии и макрофагов ЦНС *in vivo* представляется возможным только в совокупности с морфологическим анализом.

Для изучения проявлений нейровоспаления в настоящее время используют несколько экспериментальных моделей, имитирующих патологические особенности тех или иных заболеваний [14]. Так, с нарушением регуляции воспаления тесно связана артериальная гипертензия, которая по праву считается серьезной проблемой для здоровья людей во всем мире [15], и может являться моделью патологии нейровоспаления. Для стандартизированной гипертензии используют крыс линии SHR (spontaneously hypertensive rats). Исследование показывает, что следствием нарушения мозгового кровотока при хроническом повышении артериального давления у крыс SHR являются

воспалительные процессы, которые могут приводить к нейродегенерации [16]. Результаты исследования, посвященные характеристике иммунной системы головного мозга при артериальной гипертензии, показывают, что микроглия у крыс SHR имеет морфологические признаки активации [17–19]. Также получены предварительные данные, позволившие предсказать тип поляризации активированных клеток микроглии у крыс SHR [20].

Характерным проявлением артериальной гипертензии у крыс SHR является нарушение гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров [16, 21], вследствие снижения эластичности церебральных сосудов, вызванного ремоделированием их клеточных слоев. Таким образом, реакция микроглии и макрофагов на системные и локальные провоспалительные стимулы оказывается наиболее выражена именно в областях гематоэнцефалического, гематоликворного, а также ликворэнцефалического барьеров. Тем не менее, морфофункциональное состояние клеток иммунной системы мозга в области барьеров при данной патологии остается на сегодняшний день малоохарактеризованным.

Цель настоящего исследования состояла в оценке функциональной активности и иммунофенотипа микроглии и макрофагов в субэпендимной области боковых и третьего желудочков, а также в сосудистом сплетении головного мозга крыс SHR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для иммунофенотипирования микроглии и макрофагов у нормотензивных и гипертензивных животных использовали материал головного мозга крыс-самцов Вистар и SHR массой 250–300 г (возраст 3–4 месяца, $n = 10$), фиксированного в цинк-этанол-формальдегиде и залитого в парафин по стандартной методике. При формировании групп животных с артериальной гипертензией отбирали крыс SHR с систолическим давлением, в среднем соответствующим или превышающим 200 мм рт. ст. Измерение артериального давления у крыс линии SHR проводили перед взятием материала с использованием системы неинвазивного измерения давления «Систола» (Нейроботикс, Россия).

Выявление микроглии и макрофагов на срезах головного мозга проводили с помощью антител к кальций-связывающему белку Iba-1 (ab5076, Abcam, Великобритания) и ET-1705-78, Huabio, Китай), лизосомному гликопротеину CD68 (GB113109, Servicebio, Китай) и маннозному рецептору CD206 (HA722892, Huabio, Китай).

В качестве вторичных реагентов использовали реагенты из набора UltraVision Quanto Detection System HRP (TL-060-QHL, Fisher Scientific, США), anti-Goat HRP-DAB Cell & Tissue Staining Kit (CTS008, R&D Systems, США), Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (ab236466, Abcam, Великобритания). Для визуализации продукта моноферментной реакции использовали хромоген 3'-диаминобензидин из набора Stable DAB/Plus (Diagnostic BioSystems, США). Для иммунофлуоресценции срезы после инкубации во вторичных антителах обрабатывали конъюгатом стрептавидина с флуорохромом Cy2 (016-220-084, Jackson ImmunoResearch, США), а также раствором козьих антител против пероксидазы хрена, конъюгированных с флуорохромом Cy3 (123-165-021, Jackson ImmunoResearch, США).

Полученные препараты анализировали с использованием микроскопов Leica DM750 (Германия) и конфокального

лазерного микроскопа LSM800, оснащенного системой Airyscan. Иммуноморфологический анализ микроглии и макрофагов проводили в барьерных областях, прилегающих к мозговому центру: эпендиме боковых и третьего желудочков (в области стриатума и медиобазального гипоталамуса соответственно), мягкой мозговой оболочке, сосудистом сплетении боковых желудочков. Специалист, выполняющий морфологический и количественный анализ полученных препаратов, был «ослеплен» относительно информации о тестируемых объектах.

Для количественной оценки проводили подсчет клеток в трех полях зрения для каждого препарата на увеличении объектива $\times 10$ и $\times 20$, затем стандартизировали по длине шкалы в 1 мм^2 (число значений, использованных для подсчета среднего для каждого случая, равно 6). Долю клеток, содержащих два маркера (Iba-1 и CD68), вычисляли путем деления количества Iba-1⁺/CD68⁺-клеток на количество Iba-1⁺-клеток и представляли в процентах. Для анализа изображений использовали программу ImageJ2 в расширении FIJI (<https://imagej.net/software/fiji/>). Для анализа колокализации исследуемых маркеров использовали плагины Coloc2 (<https://imagej.net/plugins/coloc-2>) и Colocalization Finder (<http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/colocalization-finder.html>). Определяли коэффициент корреляции Пирсона в различных отделах мозга у крыс Вистар и SHR: субэпендимной зоне боковых и третьего желудочков, в сосудистом сплетении. Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Соответствие данных нормальному распределению проверяли с помощью критерия для малых выборок Шапиро–Уилка. Распределение считали соответствующим нормальному при $p > 0,05$. Для сравнения данных применяли однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ (one-way, two-way ANOVA) с последующим сравнением групп с помощью post-hoc-критерия Тьюки, а также однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с применением post-hoc-критерия Данна. Данные представляли в виде среднее \pm стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерения артериального давления у крыс линии SHR, отобранных для проведения исследования, представлены в табл. 1.

В результате иммуногистохимической реакции на CD206 в срезах головного мозга крыс Вистар и SHR выявляются периваскулярные клетки (в нервной ткани головного мозга и сосудистом сплетении) и клетки мягкой оболочки (рис. 1). В нервной ткани головного мозга клеток, иммунопозитивных по CD206, отмечено не было. Среднее количество CD206⁺-клеток на 1 мм^2 было выше у крыс с генетически детерминированной артериальной

гипертензией (t -test, $p = 0,0007$) и составляло $40,69 \pm 4,87$ клеток (против $28,73 \pm 1,39$ у крыс Вистар).

Использование двойной иммунофлуоресцентной реакции позволило выявить микроглию и макрофаги (Iba-1⁺), содержащие белок CD68 (рис. 2). Они располагаются во всех трех исследуемых барьерных областях (субэпендимная зона боковых и третьего желудочка, сосудистое сплетение) и имеют свои специфические морфологические особенности. Вблизи эпендимы боковых и третьего желудочка это типичные отростчатые субэпендимные микроглиоциты, обладающие корзинчатым и веретеновидным морфотипом. Распределение CD68⁺-гранул в цитоплазме этих клеток соответствует общим представлениям о локализации лизосом. Для клеток сосудистого сплетения характерен малоотростчатый амебоидный или веретеновидный морфотип, и их CD68⁺-гранулы также распределяются в месте локализации лизосом. Отдельно стоит упомянуть о клетках, не ассоциированных ни с эпендимой, ни с сосудистым сплетением, и распределенных свободно в просвете желудочков. Обычно такие клетки встречались на препаратах крыс линии SHR. Гранулы белка CD68 во внутрижелудочковых клетках занимали практически весь объем цитоплазмы, маскируя ядро (рис. 2а).

Разница в количественном распределении Iba-1⁺/CD68⁺ микроглиоцитов и макрофагов в различных барьерных областях головного мозга оказывается регионспецифичной, что подтверждается дисперсионным анализом ($F = 117,4$, $p < 0,0001$). Так показано, что доля Iba-1⁺/CD68⁺-клеток наибольшая в области сосудистого сплетения. В субэпендимной зоне боковых и третьего желудочка содержание двойных иммунопозитивных клеток не такое высокое (табл. 2). Количественный анализ не выявил достоверных различий между группами нормотензивных и гипертензивных крыс ($F = 2,19$, $p = 0,16$). Тем не менее, данные выборки крыс SHR несколько смещены относительно выборки Вистар (рис. 2Г, Д) в сторону увеличения доли клеток, иммунопозитивных по двум маркерам.

В результате анализа колокализации (рис. 3) были получены средние значения критерия корреляции для каждой области в обеих группах (Вистар и SHR; табл. 3). Во всех случаях критерий корреляции принимает значения достаточные, чтобы колокализация маркеров считалась неслучайной (значения критерия отличаются от нуля). При этом видимых сдвигов значений при артериальной гипертензии не наблюдали (two-way ANOVA, $F = 0,56$, $p = 0,48$). Более того, значимых различий в степени корреляции белков Iba-1 и CD68 не было отмечено и при анализе различных исследуемых областей (two-way ANOVA, $F = 3,45$, $p = 0,06$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Макрофаги играют особую роль в поддержании тканевого гомеостаза, нейтрализации патогенов и aberrантных

Таблица 1. Систолическое давление у крыс линии SHR

№ крысы	Систолическое давление, мм рт. ст.			
	Первое измерение	Второе измерение	Третье измерение	Среднее арифметическое
1	211	201	229	214
2	215	203	207	208
3	200	222	235	219
4	251	235	240	242
5	208	209	210	209

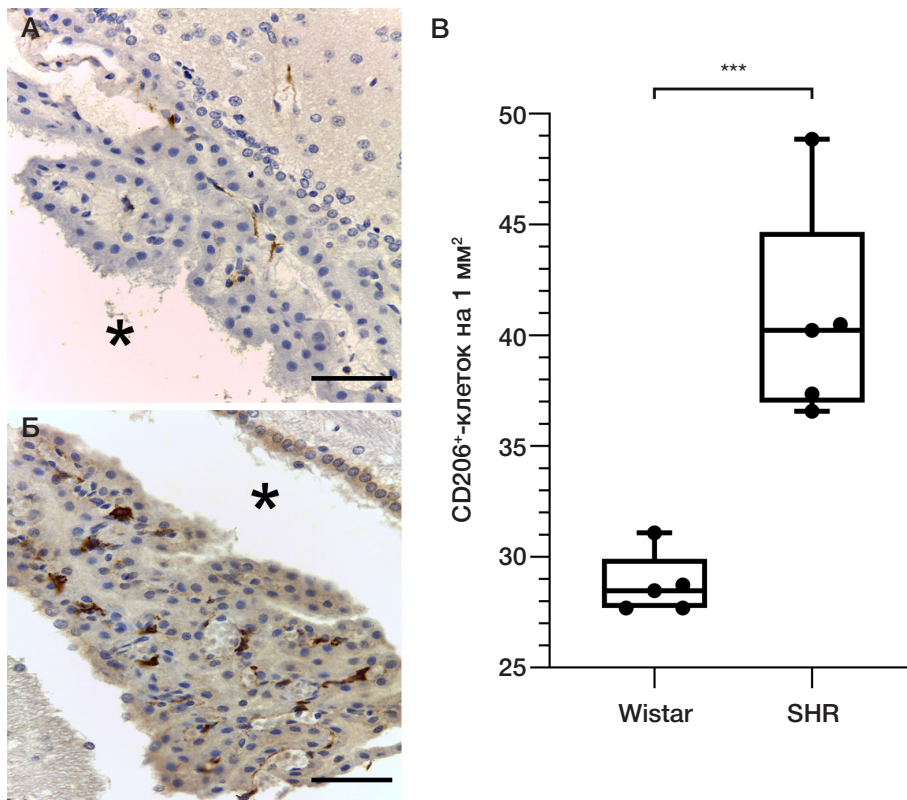


Рис. 1. CD206 в сосудистом сплетении головного мозга крыс Вистар (А), SHR (Б). Иммуногистохимическая реакция на CD206 с подкраской ядер гематоксилином. Звездочка обозначает полость бокового желудочка. В. Разница между количеством CD206⁺-клеток у крыс разных линий, *p*-value < 0,01. Линия внутри бокс-плота означает медиану (Me). Масштабный отрезок равен 50 мкм

клеток, а также в иницировании и модулировании адаптивного иммунитета благодаря своей фагоцитарной активности, способности к эффероцитозу и презентации антигенов. Многолетние исследования физиологических и цитохимических особенностей макрофагов различных органов при воспалительных процессах позволили выявить два основных функциональных состояния, обозначенные типами поляризации M1 и M2 [22]. В дальнейшем научное сообщество постепенно отошло от концепции жесткой дихотомии и пришло к выводу, что функциональные состояния макрофагов являются собой целый спектр фенотипов между провоспалительным M1 и репаративным M2 [23, 24]. В результате дальнейшего разделения на подтипы стало возможным с большей точностью охарактеризовать роль этих клеточных популяций в воспалении и выработать индивидуальные терапевтические стратегии для лечения различных заболеваний [25].

Предполагается, что микроглия головного мозга обладает схожими особенностями поляризации в ходе активации [26], что позволяет использовать уже имеющуюся парадигму для сравнительных исследований и экстраполяции результатов, полученных на разных органах. Однако микроглиоциты отличаются от других макрофагов как по гистогенезу, так и по ряду структурных характеристик [2, 27]. В этом случае необходимо применять дифференцированный подход к оценке микроглии и макрофагов с учетом их особенностей.

В ходе ранее выполненного исследования было показано, что микроглия крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией может обладать повышенной фагоцитарной активностью [11]. В рамках настоящего исследования проведена проверка гипотезы о возможности M2a-поляризации микроглии головного мозга у крыс SHR.

Известно, что активированные M2a-макрофаги способны к эндоцитозу, стимулируют рост клеток и регенерацию тканей [25]. Наиболее типичными маркерными белками M2a-подтипа у лабораторных грызунов являются CD206, Fizz1, Ym1/2 и аргиназа 1 [28]. На основании характеристики предложенных маркеров [29], а также результатов скринингового иммуногистохимического исследования с использованием различных антител, для оценки функциональной активности клеток иммунной системы головного мозга был выбран маннозный рецептор CD206.

Полученные результаты иммуногистохимической реакции и последующего количественного анализа показывают заметное увеличение числа CD206⁺-клеток у крыс SHR, что может свидетельствовать о сдвиге к M2a-типу поляризации. Это позволяет определить дальнейшие направления работы в отношении иммунофенотипирования микроглии и макрофагов ЦНС крыс SHR, например, с помощью мультиплексной иммуногистохимии с широкой панелью антител против белков, специфичных для M2a-фенотипа.

Выявление роли макрофагов при артериальной гипертензии обращает на себя пристальное внимание исследователей. Отмечается, что у крыс SHR повышено содержание CD11b⁺-клеток кишечника, ингибирующих выделение провоспалительных цитокинов. Однако содержание провоспалительных цитокинов также повышено у крыс SHR по сравнению с контрольной группой [30]. И напротив, отмечается, что в брюшной полости к четвертому месяцу преобладают M1-макрофаги, но уже к шестому разница между количеством M1- и M2-поляризованных клеток снижается [31]. Авторы предполагают, что макрофаги разных органов будут также приобретать различные иммунофенотипы, т. е. в одном органе могут преобладать M1-фенотип, а в другом — M2.

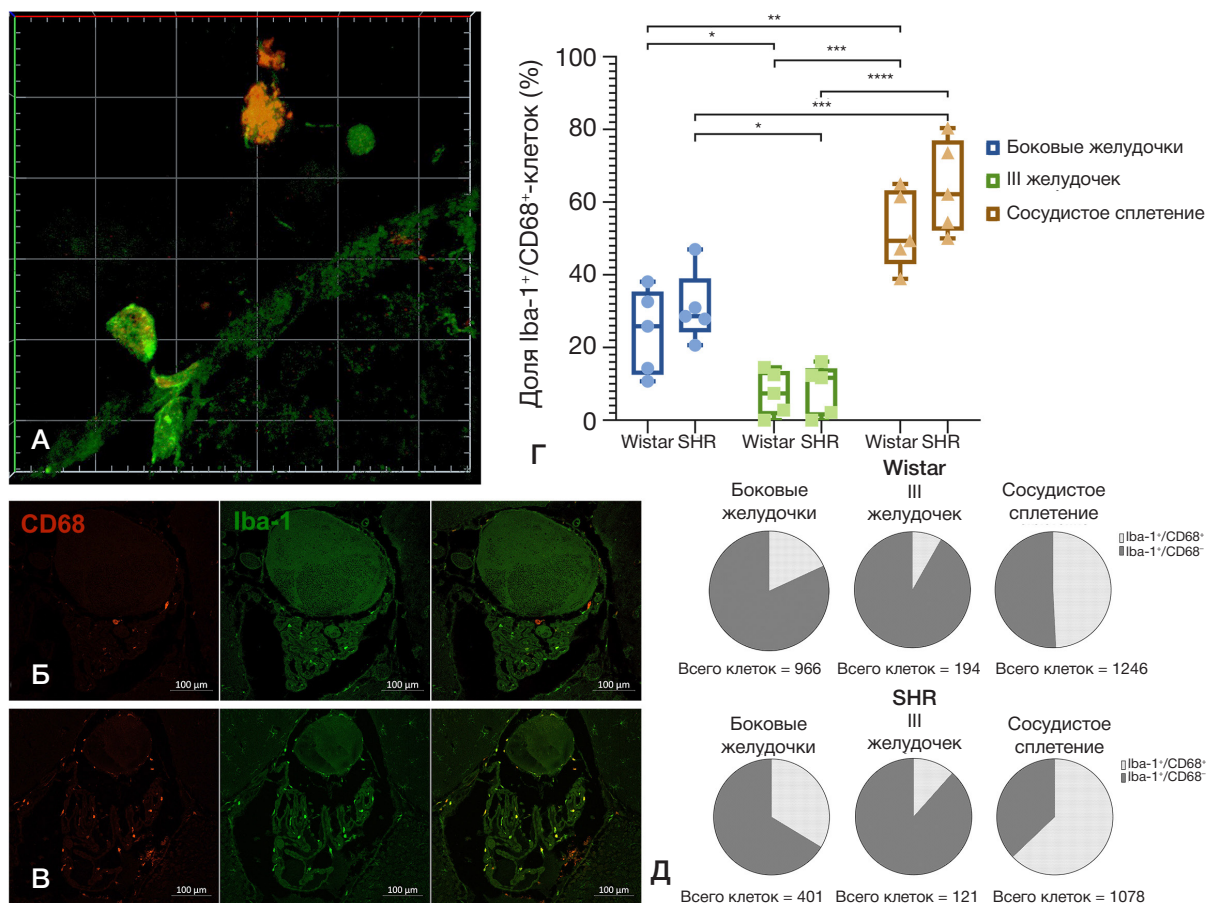


Рис. 2. Результаты количественного анализа. Двойная иммуногистохимическая реакция на CD68 (красный канал) и Iba-1 (зеленый канал). **А–В.** Общий вид субэпендимной микроглии боковых (**А**) и третьего (**Б, В**) желудочков. **А.** Субэпендимная и внутрижелудочковая микроглия крысы SHR, трехмерная реконструкция серии оптических срезов, размер ячеек масштабной сетки составляет 10 × 10 мкм, Wistar (**Б**), SHR (**В**). **Г, Д.** Результаты сравнения доли клеток, иммунопозитивных по двум маркерам, на диаграмме размаха (**Г**) и круговой диаграмме (**Д**). P-value: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001. Линия внутри бокс-плота означает медиану (Me)

Это может быть связано с тем, что резидентные макрофаги привлекают прибывающие в ткани иммунные клетки из разных источников, которые, в свою очередь, попадают под влияние регионспецифичного микроокружения. По-видимому, микроокружение нервной ткани при артериальной гипертензии усиливает необходимость, как минимум, к повышению экспрессии CD206, а как максимум — к M2a-поляризации макрофагов головного мозга.

Однако их локализация ограничивается периваскулярными пространствами, мягкой мозговой оболочкой и сосудистым сплетением. Непосредственно в нервной ткани мозга клеток, иммунопозитивных по CD206, не наблюдали ни в одном из изученных случаев.

Отсутствие маркера CD206 в отростчатой микроглии и обнаружение его только в типичных макрофагах может указывать на различия в профилях экспрессии маркеров активации у микроглиоцитов и макрофагов. Тем не менее, результаты отдельных исследований, по-видимому, входят в противоречие с данным предположением. В одном из недавних обзоров, посвященных функциональной гетерогенности глиальных клеток ЦНС, авторы допускают возможность существования популяции CD206⁺-микроглии [13].

Результаты оригинального исследования с использованием метода проточной цитометрии показывают, что некоторые P2Y12⁺-клетки человека могут содержать низкие уровни белка CD206 [32]. В другой работе была зарегистрирована одновременная экспрессия CD32 и CD206 в микроглиоцитах при сочетанном воздействии электромагнитного поля и индуктора нейровоспаления TNFα [33]. Авторы интерпретируют появление такой комбинации маркеров в пользу осуществления восстановления ткани в ответ на повреждающее воздействие. У грызунов появление CD206⁺-микроглии было отмечено при повреждении спинного мозга [34], а также на ранних стадиях постнатального развития [35]. Учитывая то, что в отмеченных работах проводили исследования на клеточных культурах и с использованием проточной цитометрии, эти данные не вполне сопоставимы с результатами иммуногистохимического исследования.

Наличие CD206 в микроглии головного мозга крыс с использованием иммуногистохимического метода показано, например, в работе, посвященной исследованию влияния кверцетина на активацию клеток иммунной системы головного мозга [36]. Колокализация белков

Таблица 2. Доля Iba-1⁺/CD68⁺-клеток в различных отделах мозга у Wistar и SHR. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»

Область	Вистар	SHR
Субэпендимная зона боковых желудочков	24,31 ± 11,68	30,99 ± 9,727
Субэпендимная зона III желудочка	7,435 ± 6,178	8,442 ± 6,987
Сосудистое сплетение	52,34 ± 10,72	64,09 ± 12,75

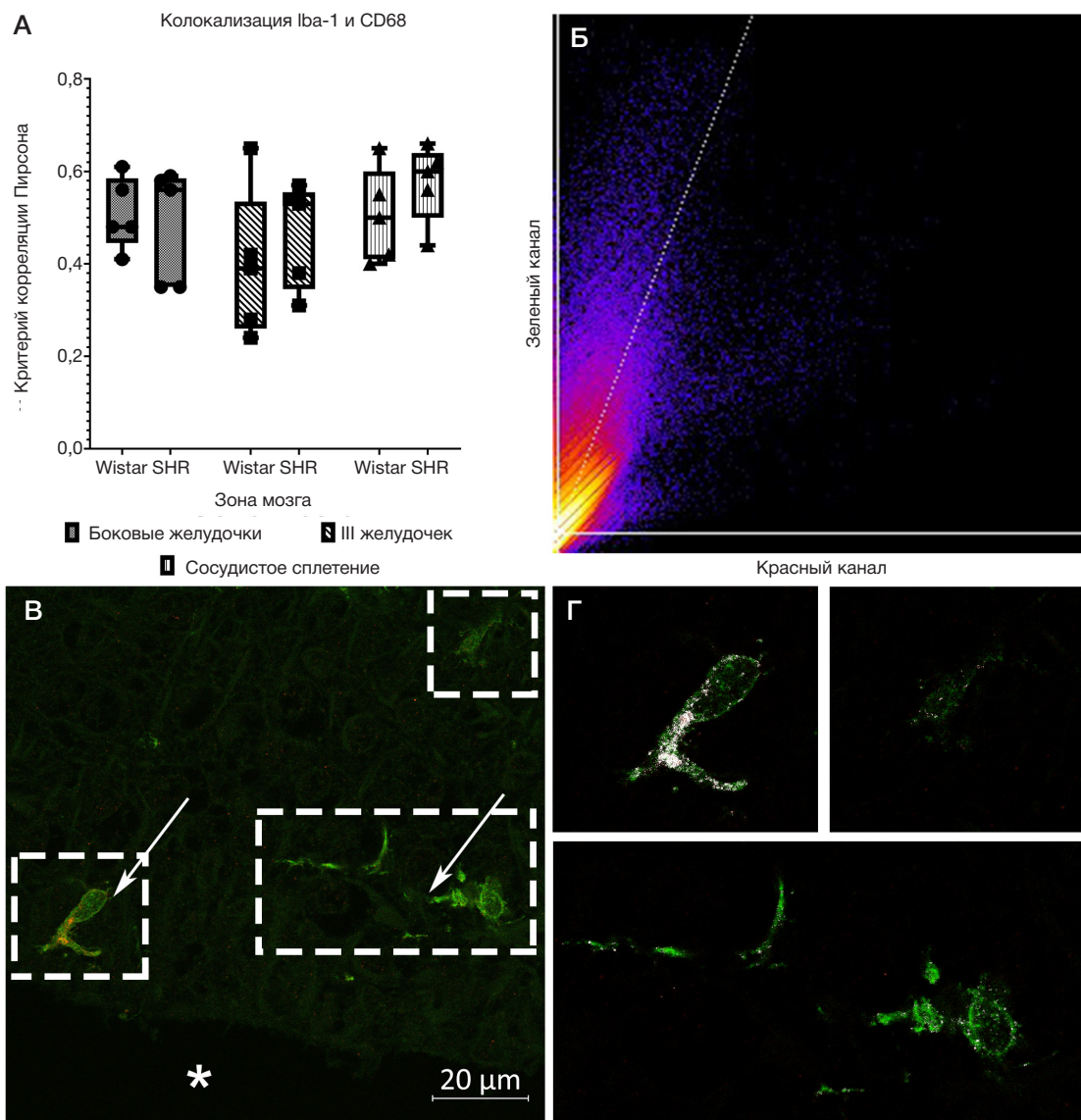


Рис. 3. Результаты анализа колокализации. Двойная иммунофлуоресцентная реакция на Iba-1 (зеленый канал) и CD68 (красный канал). **А.** Значения критерия корреляции Пирсона в различных отделах мозга у Wistar и SHR. **Б.** Диаграмма корреляции двух каналов. **В.** Микроглия дна третьего желудочка. **Г.** Колокализация Iba-1 и CD68. Белым цветом выделены точки колокализации маркеров на рис. Г. Стрелки указывают на микроглию, рамки отображают области, представленные на рис. Г, звездочкой обозначена полость желудочка. Линия внутри бокс-плота отображает медиану (Me)

Iba-1 и CD206 четко наблюдается на препаратах головного мозга после воздействия кверцетина, который обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектом и, предположительно, способствует активации микроглии по типу M2. Однако при ишемическом/реперфузионном повреждении реакция на CD206 в микроглии достаточно слабая, и отсутствует у группы контроля. И напротив, при нейровоспалении, ассоциированном с болезнью Альцгеймера, у мышей [37] колокализации CD206 и Iba-1 не было обнаружено. В связи с этим авторы заключают, что CD206⁺-макрофаги и Iba-1⁺ микроглиальных клеток представляют собой различные популяции. В дополнение к этому, использование антител к маркерным белкам макрофагов (таких как CD206 и Iba-1) также не дает исчерпывающей информации о происхождении наблюдаемых на препаратах клеток. Поэтому полностью различить микроглию, микроглиоподобные клетки и инфильтрирующие головной мозг макрофаги представляется затруднительным. Таким образом, предположение о возможности или невозможности экспрессии маннозного рецептора CD206 микроглией

у крыс при различных состояниях нервной системы нуждается в дальнейшей проверке.

Результаты количественного анализа, полученные в рамках настоящей работы, позволили оценить готовность к фагоцитозу клеток микроглии и макрофагов по наличию функциональных лизосом, которые определяются благодаря присутствию макросиалина (CD68) — трансмембранного гликопротеина лизосом и фагосом [38].

В ходе анализа колокализации белков Iba-1 и CD68 было высказано предположение, что описанная Iba-1⁺/CD68⁺-микроглия у крыс SHR вблизи мозговых барьеров находится в состоянии активации. Для сравнения уровней колокализации белков Iba-1 и CD68 на основании удобства интерпретации значений был выбран коэффициент корреляции Пирсона. Его значения варьируют от -1 до 1, где «-1» свидетельствует о полной отрицательной, «1» — о полной положительной, а «0» — о случайной корреляции [39]. У крыс как Вистар, так и SHR колокализация белков во всех исследуемых областях являлась неслучайной (разброс средних значений составлял от 0,4 до 0,6). Однако проведенное количественное исследование указывает на

Таблица 3. Значения критерия корреляции Пирсона в различных отделах мозга у Wistar и SHR. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»

Область	Вистар	SHR
Субэпендимная зона боковых желудочков	0,51 ± 0,08	0,49 ± 0,12
Субэпендимная зона III желудочка	0,4 ± 0,16	0,47 ± 0,11
Сосудистое сплетение	0,5 ± 0,1	0,58 ± 0,08

отсутствие значимых различий в уровнях колокализации белков Iba-1 и CD68.

Другой методический подход состоял в количественной оценке доли клеток, иммунопозитивных по двум маркерам, относительно общей популяции Iba-1⁺-клеток в сосудистом сплетении, а также вблизи эпендимы боковых и третьего желудочков. Было отмечено, что наибольшей долей Iba-1⁺/CD68⁺-клеток характеризуется сосудистое сплетение головного мозга, где локализована особая популяция макрофагов — клеток Колмера [40]. Природа этих клеток остается предметом дискуссий, однако их функция связана с активным фагоцитозом. Наименьшей долей двойных иммунопозитивных клеток обладает субэпендимная зона третьего желудочка в области гипоталамуса, что, вероятно, обусловлено наличием в эпендиме особых глиальных клеток — таницитов, которые формируют двунаправленный транспорт биологически активных молекул между ЦСЖ и кровью [41]. Не имеющая подобной выстилки субэпендимная зона боковых желудочков занимает промежуточное положение.

Несмотря на то что дисперсионный анализ не выявил значимых различий между долей клеток, иммунопозитивных по Iba-1 и CD68, у крыс разных линий, анализ описательных статистик показывает, что данные выборки крыс SHR смещены относительно выборки Вистар в сторону увеличения доли таких клеток. В частности, медиана, а также минимум и максимум могут принимать более высокие значения (рис. 2). Полученные данные указывают на неоднородность исследуемой группы SHR, несмотря на выполненную селекцию по уровню артериального давления.

В дальнейших исследованиях следует использовать выборки большего объема.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс на фоне артериальной гипертензии может наблюдаться активация фагоцитарной активности микроглии и макрофагов в областях гематоэнцефалического, гематоликворного и ликворэнцефалического барьеров. При этом, принимая во внимание результаты анализа колокализации, необходимо подчеркнуть, что, вероятно, меняется число, но не степень функциональной активности клеток.

ВЫВОДЫ

Нейровоспаление, вызванное артериальной гипертензией у крыс SHR, приводит к смещению поляризации в сторону M2a-варианта у макрофагов мягкой мозговой оболочки, сосудистого сплетения и периваскулярных пространств. Определение популяционной принадлежности CD206⁺-клеток головного мозга остается не до конца выясненным и должно быть уточнено в ходе дальнейших научных исследований с применением двойного иммуногистохимического маркирования. Активация микроглии и макрофагов у крыс SHR, по-видимому, не сопровождается усилением фагоцитарной активности этих клеток. Выявленная тенденция к увеличению доли Iba-1⁺/CD68⁺-клеток в головном мозге у крыс SHR по сравнению с крысами Вистар может оказаться как следствием внутривидовых различий, так и возможным признаком роста процента активных фагоцитов. Для проверки этих гипотез необходимы дальнейшие исследования.

Литература

- Silvin A, Qian J, Ginhoux F. Brain macrophage development, diversity and dysregulation in health and disease. *Cell Mol Immunol.* 2023; 20: 1277–89.
- Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017; 18 (4): 225–42.
- Brioschi S, Zhou Y, Colonna M. Brain macrophages in development, homeostasis and disease. *J Immunol [Internet].* 2020 Jan 15 [cited 2026 Jan 15]; 204 (2): 294. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7034672/>.
- Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, Schreiner B, Utz SG, Leung BP, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease. *Immunity [Internet].* 2018 Feb 20 [cited 2026 Jan 15]; 48 (2): 380–95.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761318300323?via%3DIihub>.
- Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 5816.
- Bisht K, Okojie KA, Sharma K, Lentferink DH, Sun Y-Y, Chen H-R, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PAX1-P2RY12 coupling in mice. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 5289.
- Taketomi T, Tsuruta F. Towards an understanding of microglia and border-associated macrophages. *Biology (Basel).* 2023 Aug 5; 12 (8): 1091.
- Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017; 18 (2): 123–31.
- Vara-Pérez M, Movahedi K. Border-associated macrophages as gatekeepers of brain homeostasis and immunity. *Immunity.* 2025; 58 (5): 1085–100.
- Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (1): 30–42.
- Amici SA, Dong J, Guerau-de-Arellano M. Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia. *Front Immunol.* 2017; 8: 1520.
- Wan Y, Hua Y, Garton HJL, Novakovic N, Keep RF, Xi G. Activation of epilexus macrophages in hydrocephalus caused by subarachnoid hemorrhage and thrombin. *CNS Neurosci Ther.* 2019; 25 (10): 1134–41.
- Котова ММ, Апухтин КВ, Никитин ВС, Калугин АВ. К вопросу о функциональной гетерогенности микроглии и астроглии. *Российский физиологический журнал им ИМ Сеченова.* 2024; 110 (11): 1824–45.
- Tamura Y, Yamato M, Kataoka Y. Animal models for neuroinflammation and potential treatment methods. *Front Neurol [Internet].* 2022 Jun 27 [cited 2026 Jan 15]; 13: 890217. Available from: www.frontiersin.org.

15. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Jun; 21 (6): 396–416.
16. Fang Z, Shen G, Amin N, Lou C, Wang C, Fang M. Effects of neuroinflammation and autophagy on the structure of the blood–brain barrier in ADHD model. *Neuroscience*. 2023; 530: 17–25.
17. Cohen EM, Mohammed S, Kavurma M, Nedoboy PE, Cartland S, Farnham MMJ, et al. Microglia in the RVLN of SHR have reduced P2Y₁₂R and CX3CR1 expression, shorter processes, and lower cell density. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2019; 216: 9–16.
18. Гусельникова В. В., Разенкова В. А., Суфиева Д. А., Коржевский Д. Э. Активация микроглии в головном мозге спонтанно гипертензивных крыс. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2023; (3): 53–60.
19. Куликова П. В., Гусельникова В. В. Морфологическая характеристика клеток глии черного вещества головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. *Медицинский академический журнал*. 2024; 24 (2): 93–99.
20. Razenkova VA, Kirik OV, Korzhevskii DE. Microglia immunophenotyping in paraffin sections of the brain. *Cell Tissue Biol*. 2025; 19 (6): 597–604.
21. Gonzalez-Marrero I, Hernández-Abad LG, Castañeyra-Ruiz L, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A. Changes in the choroid plexuses and brain barriers associated with high blood pressure and ageing. *Neurol (English Ed)*. 2022; 37 (5): 371–82.
22. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000; 164 (12): 6166–173.
23. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (12): 958.
24. Xue J, Schmidt S V., Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014; 40 (2): 274–88.
25. Ji Y, Li X, Yao X, Sun J, Yi J, Shen Y, et al. Macrophage polarization: molecular mechanisms, disease implications, and targeted therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025 Dec 12; 16: 1732718.
26. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*. 2016; 173 (4): 649–65.
27. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol*. 2017; 18 (4): 385–92.
28. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:13.
29. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 816460.
30. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Muñoz R, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (9): 2006–23.
31. Zhao J, Lu N, Qu Y, Liu W, Zhong H, Tang N, et al. Calcium-sensing receptor-mediated macrophage polarization improves myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2024; 249: 10112.
32. Böttcher C, Schlickeiser S, Sneeboer MAM, Kunkel D, Knop A, Paza E, et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci*. 2019 Jan 17; 22 (1): 78–90.
33. Mendoza-Mari Y, Stojanovic M, Miulli DE, Agrawal DK. Microglial response to inflammatory stimuli under electromagnetic field exposure. *Arch Clin Biomed Res*. 2025; 9 (4): 304–15.
34. Cohen M, Ben-Yehuda H, Porat Z, Raposo C, Gordon S, Schwartz M. Newly formed endothelial cells regulate myeloid cell activity following spinal cord injury via expression of CD200 ligand. *J Neurosci*. 2017; 37 (4): 972–85.
35. Lively S, Wong R, Lam D, Schlichter LC. Sex- and development-dependent responses of rat microglia to pro- and anti-inflammatory stimulation. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 433.
36. Li L, Jiang W, Yu B, Liang H, Mao S, Hu X, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2023; 168: 115653.
37. Paouri E, Tzara O, Kartalou G-I, Zenelak S, Georgopoulos S. Peripheral tumor necrosis factor- α (TNF- α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice. *J Neurosci*. 2017; 37 (20): 5155–71.
38. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev Y V. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest*. 2017; 97 (1): 4–13.
39. Adler J, Parmryd I. Quantifying colocalization by correlation: The Pearson correlation coefficient is superior to the Mander's overlap coefficient. *Cytom Part A*. 2010; 77A (8): 733–42.
40. Ling E-A, Kaur C, Lu J. Origin, nature, and some functional considerations of intraventricular macrophages, with special reference to the epileptus cells. *Microsc Res Tech*. 1998; 41: 43–56.
41. Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (2): 91–100.

References

1. Silvin A, Qian J, Ginhoux F. Brain macrophage development, diversity and dysregulation in health and disease. *Cell Mol Immunol*. 2023; 20: 1277–89.
2. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017; 18 (4): 225–42.
3. Brioschi S, Zhou Y, Colonna M. Brain macrophages in development, homeostasis and disease. *J Immunol [Internet]*. 2020 Jan 15 [cited 2026 Jan 15]; 204 (2): 294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7034672/>.
4. Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, Schreiner B, Utz SG, Leung BP, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease. *Immunity [Internet]*. 2018 Feb 20 [cited 2026 Jan 15]; 48 (2): 380–95.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761318300323?via%3Dihub>.
5. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 5816.
6. Bisht K, Okojie KA, Sharma K, Lentferink DH, Sun Y-Y, Chen H-R, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PANX1-P2RY12 coupling in mice. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 5289.
7. Taketomi T, Tsuruta F. Towards an understanding of microglia and border-associated macrophages. *Biology (Basel)*. 2023 Aug 5; 12 (8): 1091.
8. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol*. 2017; 18 (2): 123–31.
9. Vara-Pérez M, Movahedi K. Border-associated macrophages as gatekeepers of brain homeostasis and immunity. *Immunity*. 2025; 58 (5): 1085–100.
10. Greenberg SM, Bacskaï BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16 (1): 30–42.
11. Amici SA, Dong J, Guerau-de-Arellano M. Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia. *Front Immunol*. 2017; 8: 1520.
12. Wan Y, Hua Y, Garton HJL, Novakovic N, Keep RF, Xi G. Activation of epileptus macrophages in hydrocephalus caused by subarachnoid hemorrhage and thrombin. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25 (10): 1134–41.
13. Kotova MM, Apukhtin KV, Nikitin VS, Kalueff AV. On functional heterogeneity of micro- and astroglia. *Russian Journal of*

- Physiology. 2024; 110 (11): 1824–45. Russian.
14. Tamura Y, Yamato M, Kataoka Y. Animal models for neuroinflammation and potential treatment methods. *Front Neurol* [Internet]. 2022 Jun 27 [cited 2026 Jan 15]; 13: 890217. Available from: www.frontiersin.org.
 15. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Jun; 21 (6): 396–416.
 16. Fang Z, Shen G, Amin N, Lou C, Wang C, Fang M. Effects of neuroinflammation and autophagy on the structure of the blood–brain barrier in ADHD model. *Neuroscience*. 2023; 530: 17–25.
 17. Cohen EM, Mohammed S, Kavurma M, Nedoboy PE, Cartland S, Farnham MMJ, et al. Microglia in the RVLM of SHR have reduced P2Y12R and CX3CR1 expression, shorter processes, and lower cell density. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2019; 216: 9–16.
 18. Guselnikova VV, Razenkova VA, Sufieva DA, Korzhevskii DE. Activation of microglia in the brain of spontaneously hypertensive rats. *Bulletin of RSMU*. 2023; (3): 49–55.
 19. Kulikova PV, Guselnikova VV. Morphological characterization of glial cells in the Substantia nigra of spontaneously hypertensive SHR rats. *Medical academic journal*. 2024; 24 (2): 93–9. Russian.
 20. Razenkova VA, Kirik OV, Korzhevskii DE. Microglia immunophenotyping in paraffin sections of the brain. *Cell Tissue Biol*. 2025; 19 (6): 597–604.
 21. Gonzalez-Marrero I, Hernández-Abad LG, Castañeyra-Ruiz L, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A. Changes in the choroid plexuses and brain barriers associated with high blood pressure and ageing. *Neurol (English Ed)*. 2022; 37 (5): 371–82.
 22. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000; 164 (12): 6166–173.
 23. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (12): 958.
 24. Xue J, Schmidt S V, Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014; 40 (2): 274–88.
 25. Ji Y, Li X, Yao X, Sun J, Yi J, Shen Y, et al. Macrophage polarization: molecular mechanisms, disease implications, and targeted therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025 Dec 12; 16: 1732718.
 26. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*. 2016; 173 (4): 649–65.
 27. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol*. 2017; 18 (4): 385–92.
 28. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:13.
 29. Rószter T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 816460.
 30. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Muñoz R, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (9): 2006–23.
 31. Zhao J, Lu N, Qu Y, Liu W, Zhong H, Tang N, et al. Calcium-sensing receptor-mediated macrophage polarization improves myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2024; 249: 10112.
 32. Böttcher C, Schlickeiser S, Sneeboer MAM, Kunkel D, Knop A, Paza E, et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci*. 2019 Jan 17; 22 (1): 78–90.
 33. Mendoza-Mari Y, Stojanovic M, Miulli DE, Agrawal DK. Microglial response to inflammatory stimuli under electromagnetic field exposure. *Arch Clin Biomed Res*. 2025; 9 (4): 304–15.
 34. Cohen M, Ben-Yehuda H, Porat Z, Raposo C, Gordon S, Schwartz M. Newly formed endothelial cells regulate myeloid cell activity following spinal cord injury via expression of CD200 ligand. *J Neurosci*. 2017; 37 (4): 972–85.
 35. Lively S, Wong R, Lam D, Schlichter LC. Sex- and development-dependent responses of rat microglia to pro- and anti-inflammatory stimulation. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 433.
 36. Li L, Jiang W, Yu B, Liang H, Mao S, Hu X, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2023; 168: 115653.
 37. Paouri E, Tzara O, Kartalou G-I, Zenelak S, Georgopoulos S. Peripheral tumor necrosis factor- α (TNF- α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice. *J Neurosci*. 2017; 37 (20): 5155–71.
 38. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev Y V. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest*. 2017; 97 (1): 4–13.
 39. Adler J, Parmryd I. Quantifying colocalization by correlation: The Pearson correlation coefficient is superior to the Mander's overlap coefficient. *Cytom Part A*. 2010; 77A (8): 733–42.
 40. Ling E-A, Kaur C, Lu J. Origin, nature, and some functional considerations of intraventricular macrophages, with special reference to the eplexus cells. *Microsc Res Tech*. 1998; 41: 43–56.
 41. Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (2): 91–100.